E

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE N° 1

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

KALA-AZAR INFANTILE AUTOCHTONE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 6 Novembre 1923

PAR

Joseph-Philippe ZUCCARELLI

Né à Bastia (Corse), le 15 avril 1896

INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE (CONCOURS 1920)

CROIX DE GUERRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

VIRES, professeur, *Président*.
LEENHARDT, professeur.
GALAVIELLE, agrégé — *Assesseurs*
MARGAROT, agrégé

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
3, Rue Ferdinand-Fabre, 3

1923

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

KALA-AZAR INFANTILE AUTOCHTONE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535710_0127

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE N° 1

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

KALA-AZAR INFANTILE AUTOCHTONE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 6 Novembre 1923

PAR

Joseph-Philippe ZUCCARELLI

Né à Bastia (Corse), le 15 avril 1896

INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE (CONCOURS 1920)

CROIX DE GUERRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

VIRES, professeur, *Président.*
LEENHARDT, professeur.
GALAVIELLE, agrégé
MARGAROT, agrégé

Assesseurs.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
3, Rue Ferdinand-Fabre, 3

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	N...
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et médecine sociale	N...
Clinique médicale	DUCAMP. VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*. ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (ch. d. c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.
Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET et GRANEL.
Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. DELMAS (J.).
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	P. DELMAS.
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	TURCHINI.
Clinique des maladies des vieillards	BOUDET.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. MARGAROT. GIRAUD. BOUDET. CARRIEU.	Chirurgie	MM. RICHE. ETIENNE. LAPEYRE
Anatomie	DELMAS (J.).	Histoire natur.	GALAVIELLE. CABANNES.
Chimie	FLORENCE.	Physique	LAMARQUE.
Histologie	TURCHINI.	Ophtalmologie	VILLARD.

Examinateurs de la thèse:

MM. VIRES, professeur, *président*. | MM. GALAVIELLE, agrégé
LEENHAEDT, professeur | MARGAROT, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR ANGE-PHILIPPE BONACCORSI

MÉDECIN PRINCIPAL DE L'ARMÉE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON PÈRE

LE DOCTEUR PASCAL ZUCCARELLI

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

ANCIEN PROSECTEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

J.-P. ZUCCARELLI.

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

J.-P. ZUCCARELLI.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D'ASTROS

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ODDO

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

DE MARSEILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. MATTEI

MÉDECIN DES HOPITAUX

PROFESSEUR SUPPLÉANT A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

J.-P. ZUCCARELLI.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GIRAUD

MÉDECIN DES HOPITAUX DE MARSEILLE

CHEF DE CLINIQUE INFANTILE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

J.-P. ZUCCARELLI.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux

A MON JURY DE THÈSE

J.-P. ZUCCARELLI.

AVANT-PROPOS

Au terme des études médicales, l'usage nous permet d'adresser à ceux qui, de près ou de loin, nous facilitèrent notre tâche, un témoignage de reconnaissance et de sympathie.

C'est pour nous un devoir bien agréable et bien doux que de sacrifier à cette pieuse coutume.

C'est à notre père que nous voudrions, ici, au début de cette thèse, qui marque la fin de notre vie d'étudiant, rapporter tout le mérite du chemin accompli et exprimer toute notre affection. Il nous a donné à tout instant l'exemple du travail, de la loyauté, de l'amour paternel les plus grands. Il fut, bien plus encore, notre premier maître en médecine et à notre affection filiale s'ajoute la reconnaissance et l'admiration de l'élève.

Que notre mère, qui entoura notre enfance d'une atmosphère si douce d'affection et de bonté, qui fut le premier artisan de notre éducation intellectuelle, trouve ici un témoignage de gratitude et de vénération.

En tête de ce travail, nous nous en voudrions de ne point placer le nom du Professeur d'Astros, professeur de clinique médicale infantile, dans le service duquel nos observations ont été prises, sous l'autorité de qui s'abrite cette thèse et qui voulut bien, dès notre arrivée dans son

service, reporter sur le fils la sympathie qu'il avait toujours manifestée au père.

Monsieur le Professeur Oddo, professeur de clinique médicale, voulut bien nous accueillir dans son service, dès notre retour de la guerre, et nous guider déjà de ses conseils. Plus tard, comme externe, nous eûmes l'honneur de bénéficier encore de ses leçons. Qu'il nous soit permis de l'en remercier ici publiquement.

Que Monsieur le Docteur Louge, chirurgien honoraire des hôpitaux, qui, dès notre P. C. N., nous reçut avec une bienveillance paternelle et nous inspira l'amour du travail, reçoive aussi notre souvenir ému et reconnaissant.

Monsieur le Docteur Roux de Brignoles, chez qui nous fîmes nos premières armes à l'hôpital, nous manifesta, à sa façon souvent, une sympathie que nous ne pensions pas mériter. Aussi sommes-nous heureux de lui dire aujourd'hui toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur V. Aubert, chirurgien des hôpitaux, fut, après l'internat, notre premier maître en chirurgie. Nous gardons de notre passage dans son service le souvenir d'une période de travail agréable et utile. Il nous donna l'exemple de la conscience dans l'examen et le traitement du malade, et nous apprit, en dehors de ses qualités techniques, que nous ne sommes pas capables d'apprécier suffisamment, la franchise dans le diagnostic.

Monsieur le Docteur Riss, accoucheur des hôpitaux, sut, par son enseignement pratique, nous intéresser à l'obstétrique et laissa à notre activité le loisir de s'exercer. Aussi les mois passés à la Maternité comptent-ils parmi ceux où nous avons le plus retenu de choses utiles. Nous le remercions de tout cœur.

Que le dernier de nos maîtres, chez lequel nous avons

eu l'honneur d'être l'interne, M. le Docteur Sesquès, médecin des hôpitaux, ne pense pas occuper ce rang dans notre sympathie et notre reconnaissance. Il nous a donné, chaque jour, pendant six mois, l'exemple de la clinique la plus judicieuse, de la vraie clinique marseillaise, faite de bon sens, d'observation sincère et simple.

Quant au Professeur Olmer, médecin des hôpitaux, qui voulut bien nous accueillir à deux reprises dans son service, nous sommes fier d'avoir été son élève et nous espérons avoir pu garder des leçons de ce maître qui allie aux qualités cliniques les plus profondes, l'érudition la plus complète, le sens de ce qu'est la vraie médecine scientifique et clinique à la fois. Nous tenons aussi à lui dire combien la sympathie qu'il nous exprima en diverses circonstances, nous a touché et nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

A M. le Docteur Mattei, médecin des hôpitaux, professeur à l'Ecole de Médecine, qui n'a cessé de s'intéresser à nous, de nous prodiguer ses encouragements aux moments de défaillance, ses leçons constantes, nous devons le meilleur de notre formation médicale. Il a contribué encore à nous rendre ce travail facile en nous fournissant les examens pathologiques de notre thèse. Qu'il en soit remercié ici.

Monsieur le Docteur Gamel, chirurgien des hôpitaux, assuma, avec le Docteur Mattei, la tâche de nous préparer à l'internat. La meilleure part de notre réussite lui revient.

Le Docteur Bosny, ancien chef de clinique chirurgicale, eut la patience de nous guider dans notre préparation à l'externat. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nous devons une reconnaissance toute spéciale à Mon-

sieur le Docteur Giraud, médecin des hôpitaux, chef de clinique infantile, qui fut, non seulement notre maître, mais nous inspira le sujet de notre thèse, et par les documents qu'il mit à notre disposition, nous en facilita la rédaction. Aussi avons-nous tenu à mettre son nom en tête de notre travail.

Monsieur Caudière, interne des hôpitaux, nous a prodigué ses talents d'anatomo-pathologiste et d'artiste en dessinant les coupes qui sont ici reproduites. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

Quant à nos amis de toujours, le Docteur J. Raybaud, à qui nous sommes redevable de la conscience et de la précision de la plupart de nos observations; le Docteur J. Pieri, le Docteur Santelli, nos camarades de travail, nous tenons à leur adresser ici un témoignage de franche et loyale amitié.

Nous ne voudrions pas enfin terminer notre vie d'étudiant sans dire à tous nos camarades d'internat la joie que nous avons éprouvée à vivre avec eux cette existence de gaieté et de travail, menée depuis trois ans déjà, et les regrets que nous ressentons en voyant approcher le terme de ces jours heureux.

Nous penserions être ingrat envers notre frère, M. Charles Zuccarelli, interne des hôpitaux, si nous ne disions l'aide affectueuse et efficace qu'il nous a apportée dans la rédaction de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

KALA-AZAR INFANTILE AUTOCHTONE

INTRODUCTION

Le Kala-Azar infantile méditerranéen; Kala-Azar égale maladie noire, maladie meurtrière ou leishmaniose viscérale infantile est une maladie qui frappe les très jeunes enfants et qui se caractérise cliniquement par une anémie intense avec température irrégulière et splénomégalie énorme. Elle présente, le plus souvent, une évolution chronique aboutissant en quelques mois à la mort de l'enfant atteint.

Elle est due à un parasite, du genre *Leishmania*, le leishmania-Donovani, découvert à la fois par Donovani et par Leishman, parasite analogue à celui que ces auteurs ont rencontré dans le Kala-Azar tropical et à celui des leishmanioses cutanés (L. américaine et bouton d'Orient).

Les lésions produites par ce parasite atteignent surtout l'appareil hématopoiétique, ainsi qu'en témoigne l'hypertrophie du foie, de la rate et des ganglions. Les lésions des autres organes sont contingentes.

Au point de vue de la transmissibilité de la maladie, la question n'est pas encore au point, et bien que l'hypothèse de l'origine canine soit actuellement en faveur, sa réalité n'est pas encore nettement démontrée.

Ainsi, alors que certains points de l'histoire du Kala-Azar infantile sont complètement connus, bien d'autres restent encore à élucider.

Ayant eu l'occasion d'observer chez notre maître, M. le professeur d'Astros, un certain nombre de cas de Kala-Azar infantile, dans un espace de temps relativement court, M. le docteur Giraud, médecin des hôpitaux et chef de clinique infantile, nous donna l'idée de rapporter ces observations et de tâcher d'en tirer quelques déductions cliniques, thérapeutiques et prophylactiques. Les faits que nous avons mentionnés sont d'autant plus intéressants qu'il s'agit non point de malades contaminés en dehors de Marseille, mais de véritables cas autochtones dont l'étude la plus serrée des antécédents ne permet de retrouver aucune contagion extra-française. Il s'agit bien de cas nés et développés en France, de *Kala-Azar autochtones*. C'est cete forme que nous aurons surtout en vue ici.

HISTORIQUE

L'histoire du Kala-Azar infantile peut être schématiquement divisée en trois périodes.

1° Période clinique (Le Kala-Azar hindou)

L'histoire des leishemanioses n'a pas débuté par l'étude du Kala-Azar infantile. Si celui-ci existait vraisemblablement sur le littoral méditerranéen et peut-être reconnu dans certaines descriptions d'anémie splénique des médecins grecs (Ile de Hydra) et les médecins italiens (Ile de Spetzia, cas de Roeser), si, cliniquement, le Kala-Azar méditerranéen semble avoir été décrit pour la première fois par Cardarelli, en 1880, la leishmaniose infantile n'a été étudiée qu'après les cas de leishmanioses cutanées (Boutons d'Orient, connus depuis le XVIII[e] siècle) et de Kala-Azar hindou.

Alors que Gilles considère le Kala-Azar indien comme une forme de l'ankylostomiase et que Rogers en fait une manifestation palustre, en 1903 Donovani et Leishman montrent, en découvrant le parasite du Kala-Azar indien que celui-ci est bien une entité morbide autonome. En 1903, également, Wright décrivait l'agent pathogène du

Bouton d'Orient et, en 1904, Rogers obtenait des cultures et des formes adultes en ensemençant des frottis de rate provenant de malades atteints de Kala-Azar hindou.

Cependant, si, cliniquement, on était arrivé à établir quelques différences minimes entre le paludisme et le Kala-Azar infantile, il manquait à celui-ci le critérium parasitologique pour en faire une maladie à part et en établir le diagnostic d'une façon certaine.

2° Période parasitologique (Le Kala-Azar tunisien)

En 1904, Cathoire et Laveran décrivent un parasite analogue à celui du Kala-Azar tropical, dans les frottis de la rate d'un enfant décédé d'anémie splénomégalique dans la région tunisienne.

En 1905, Pianesi relate, à Naples, une maladie mortelle des jeunes enfants, caractérisée par une fièvre atypique, une rate énorme, et chez lesquels il retrouve des parasites qui semblent bien avoir été des leishmanioses.

En 1907 et en 1909, Nicolle décrit de nombreux cas tunisiens de Kala-Azar. Il étudie avec Comte et Manceaux les caractères de la maladie, perfectionne les milieux de culture et établit l'inoculabilité du Kala-Azar méditerranéen au chien et au maccacus-sinicus et cynomolgus. Il montre l'existence d'une leishmaniose canine spontanée et émet l'hypothèse de l'origine canine du Kala-Azar méditerranéen.

En 1910-1911, Basile étudie la transmission du Kala-Azar du chien à l'homme par l'intermédiaire des puces.

En 1912-1914, Donovani, Patton, Laveran, Wenion aprviennent à inoculer au chien le parasite du Kala-Azar

hindou, renversant ainsi la dernière objection à l'identité des deux parasites.

En même temps que se poursuivaient ces recherches, les observations du Kala-Azar méditerranéen se multiplient rapidement à partir de 1904, et on retrouve la maladie non seulement en Tunisie, mais à Malte, en Sicile, en Calabre, en Grèce, au Soudan anglo-égyptien, au Maroc, en Tripolitaine, au Portugal.

En Espagne, en Sardaigne, presque toujours la leishmaniose canine y est rencontrée ayant précédé ou suivi la leishmaniose infantile.

3° Période épidémiologique et thérapeutique

(Le Kala-Azar français)

Jusque-là la France était restée indemne.

Avant la guerre, aucun cas de leishmaniose n'avait été signalé sur le territoire français. Cependant, en 1912, déjà, à Marseille, M. le professeur d'Astros avait observé dans son service un cas de splénomégalie énorme avec formule hématologique assez typique (anémie, leucopénie et mononucléose) qui avait fait penser au Kala-Azar; mais la preuve parasitologique n'en put être faite.

Depuis, en 1914, Pringault, à l'instigation de Nicolle, avait cherché systématiquement la leishmaniose chez les chiens errants de Marseille et avait signalé, le 14 janvier 1914, un cas de leishmaniose canine.

Il laissait entendre que, désormais, l'on pouvait redouter l'apparition du Kala-Azar méditerranéen sur le littoral. En 1917, revenant sur la question dans sa thèse, il estime à 2,18 0/0 le nombre des chiens errants de Mar-

seille infectés et préconise un certain nombre de mesures prophylactiques destinées à protéger le littoral français méditerranéen contre le Kala-Azar infantile.

Ici, donc, par une évolution inverse de celle observée à Tunis, ce fut la leishmaniose canine qui fut mise en évidence avant la leishmaniose humaine.

En effet, il fallut attendre 1918, quatre ans donc après les premiers cas connus de Pringault, pour voir publier l'observation de Labbé, Targhetta et Ameuille (chez des enfants serbes ayant séjourné à Nice).

Successivement, et pour nous limiter aux seuls cas dus à des auteurs français, nous allons voir présenter : le cas de Carnot et Libert, rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux, le 24 juin 1921, concernant un sujet adulte, qui semble d'origine macédonienne et s'est terminé par le décès, malgré le traitement par l'émétique intra-veineux.

Le 8 juillet 1921, Klippel et Monier-Vinard relatent un cas de Kala-Azar, d'origine marocaine, mais on note ici un succès thérapeutique rapide par le stibényl.

Le 1er décembre 1922, Jules Renault, Monier-Vinard et G. Gendron signalent un fait de Kala-Azar infantile paraissant bien cette fois d'origine marseillaise et dû à la contagion canine. Ils enregistrent une nouvelle guérison clinique par le stybénil.

En 1922, d'Œsniltz, Ballestre et Daumas citent un cas d'origine niçoise chez une enfant de 2 ans, n'ayant jamais quitté la région méditerranéenne. Ce cas s'est terminé par la mort en quelques mois.

En février 1923, E. Terrien et E. Bizard rapportent à Nantes un fait de Kala-Azar chez une femme de 32 ans, n'ayant jamais quitté la France et paraissant s'être contaminée dans la région niçoise.

Enfin, M. le professeur d'Astros, M. Giraud et Raybaud signalent, à Marseille, quatre cas observés en moins de six mois chez des enfants n'ayant jamais habité en dehors de notre région.

Cette prédilection du Kala-Azar pour la ville de Marseille n'a rien d'étonnant. Port commercial important, aboutissant de nombreuses lignes maritimes coloniales, refuge ou port de passage de nombreux émigrants, Marseille, porte de l'Orient, devait servir de centre de ralliement à toutes les maladies coloniales, à toutes les contagions étrangères et les répandre dans le reste du continent français.

Le nombre des cas de Kala-Azar méditerranéen observés sur le continent français s'est donc multiplié rapidement depuis quelques années. Cependant, parmi les faits étudiés avant ceux que nous allons rapporter, seuls les cas de Jules Raynaud et d'Œsniltz, de Terrien et Bizard, semblent bien d'origine française. Tous les autres relèvent nettement d'une contamination étrangère. Nos observations, au contraire, ont trait à des enfants ayant été infectés dans notre région. Il s'agit bien, nous semble-t-il, de *Kala-Azar autochtone,* et c'est précisément l'existence d'une nouvelle affection d'origine française qui peut faire l'intérêt de son étude.

Nous allons d'abord relater les quatre observations que M. le professeur d'Astros a bien voulu mettre à notre disposition. Nous y ajouterons une observation prise avec le docteur Giraud et nous tâcherons, dans une revue d'ensemble, d'ajouter quelques faits aux données déjà acquises.

OBSERVATIONS

Observation première

(Due à l'obligeance de M. le professeur d'Astros

La nommée C... Noélie, âgée de 29 mois, née à Marseille, le 23 juillet 1920, est vue à la consultation de M. le professeur d'Astros, le 3 janvier 1923, et admise en observation dans son service, pour anémie profonde et splénomégalie. La mère nous apprend que l'enfant est née à terme et s'est toujours bien portée jusqu'à l'époque de son sevrage, qui a eu lieu à 22 mois.

Deux mois après le sevrage, en août 1922, l'enfant a commencé a avoir des accès fébriles atteignant 39° et 40°, accès d'une durée de 5 à 10 minutes à un quart d'heure et se répétant deux à trois fois pas jour. L'enfant aurait été en contact de un an à deux ans avec un chien de berger mort depuis. Ce chien appartenait à un maquignon qui recevait des chevaux d'Algérie.

Antécédents héréditaires. — Le père, qui fut versé dans le service auxiliaire à cause de sa vue, est bien portant; la mère, bien portante, a du strabisme interne de l'œil droit, elle n'a pas eu d'autres enfants, pas de fausses couches.

Au mois de septembre 1922, elle est vue dans le service, où l'on porte le diagnostic d'anémie profonde avec splénomégalie.

Un examen de sang, pratiqué le 28 septembre, montre:

Valeur hémoglobinique: 55 0/0.

Numération globulaire, globules rouges: 1.057.000

Numération globulaire, globules blancs: 8.680

Formule leucocytaire :

Polynucléaire.. = 24 0/0

Mononucléose.. = 75 0/0 { moyen monos 33 ; grand monos. 5 ; lymphocytes. 37 }

Myélocytes.... = 1

Eosino..... = 0

Pas d'hématozoaires.

Le Wassermann dans le sang est « négatif ».

L'examen des selles ne révèle pas de parasites.

On institue un régime approprié à l'âge de l'enfant par le protoxalate de fer, 0 gr. 30 par jour.

Au mois d'octobre, le 18, l'enfant est revue.

Le teint est toujours très pâle, la rate reste énorme; cependant, il semble y avoir une légère amélioration de l'état général. Un nouvel examen du sang est pratiqué et révèle les faits suivants

Numération globulaire

G B=11.160
G R= 1.627.500

Formule leucocytaire :

Polynucléaires 20
Grands mono. 28 }
Lymphocytes. 22 } donc mononucléose 76 0/0
Moyen monos. 26 }
Eosinophiles. 4

Pas d'hématozoaires.

On essaye, malgré le B. W. négatif un traitement par le Novarsénobenzol. On fait une série de cinq injections intramusculaires.

23 octobre.. 0,05
2 novembre 0,05
13 novembre 0,08
20 novembre 0,10
4 décembre 0,10

Celles-ci n'apportent aucune amélioration chez l'enfant qui est finalement revue à la consultation du 3 janvier, dans un état d'anémie toujours très prononcée, avec splénomagalie encore plus marquée. Son ventre grossit progressivement. La température persiste; pas de troubles digestifs. Elle est admise dans le service pour observation plus complète.

A l'examen du 6 janvier, on note les faits suivants: la mère nous signale d'abord que la fièvre, depuis septembre, a continué à se manifester de façon intermittente et très irrégulière. Par ailleurs, l'enfant digère bien, n'a jamais présenté de vomissements, ne tousse pas. L'enfant est très pâle, blafarde, avec teinte décolorée des muqueuses.

La rate descend jusque dans le petit bassin. Elle mesure en longueur 18 cm. et de sa plus grande dimension transversale 11 cm. Elle est de consistance dure, de surface lisse, avec bord tranchant, présentant une incisure au niveau de l'ombilic.

Le foie est gros, débordant largement de trois travers de doigt le rebord costal. La hauteur de l'organe sur la ligne mammelonnaire, la limite supérieure étant délimitée par la percussion et la limite inférieure par le palper est de 11 cm. Sa consistance est assez dure, mais sa surface est lisse sans nodosités. Les ganglions cervicaux sont augmentés bilatéralement.

L'abdomen, augmenté de volume, présente une circulation collatérale, surtout sus-ombilicale bilatérale. Pas d'ascite.

Au niveau de l'appareil respiratoire, rien à signaler.

L'examen du pharynx montre de la rhino-pharyngite, grosses amygdales avec muco-pus pharyngé.

Les autres appareils ne présentent rien de particulier.

Le 6 janvier on ponctionne la rate de la malade. On fait plusieurs étalements avec le suc splénique retiré. Leur examen dénote (examen pratiqué par le docteur Pringault) des corps de leishmann typiques.

Le 7 janvier, une cuti et une intra-dermo réaction à la tuberculine sont négatives.

Un nouvel examen de sang nous donne, le 8 janvier, les résultats suivants:

Numération globulaire :

G. B. = 10.850
G. R. = 1.360.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaire.	48 0/0	
Moyen monos.	18 0/0	Mononucléose 52 0/0
Grand monos.	9 0/0	
Lymphocytes..	25 0/0	
Eosino	0 /	

Pas d'hématozoaires.

La température est à grandes oscillations, monte le soir à 39°, 39°4. La famille reprend l'enfant le 10 janvier et doit la ramener pour commencer son traitement le jeudi 11. Le traitement est commencé le 18 janvier. On fait une injection intra-veineuse de 2 centimètres cube de la solution de tartre-stibié, à 2 0/0.

Le 19 janvier, ne réussissant pas à faire la ponction veineuse, on injecte dans le muscle un demi-centimètre cube de la solution de Castellani.

Le 20 janvier, injection intra-veineuse de 4 centigrammes. Le 21 et le 22 janvier, injection intra-veineuse de 4 centigrammes. Le 23, 6 centigrammes.

L'enfant est toujours dans le même état.

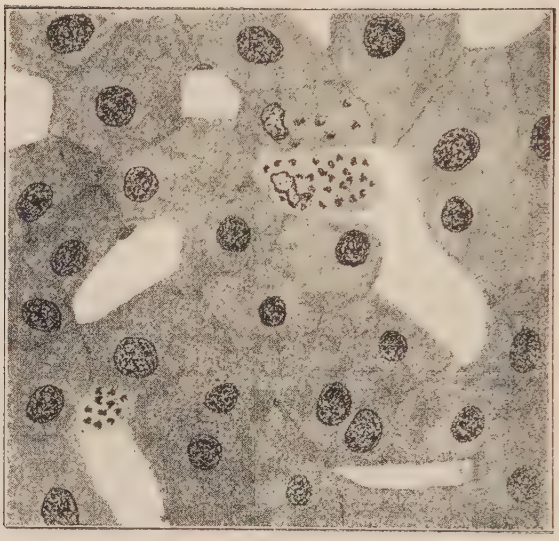
Un œdème blanc apparaît aux membres inférieurs et à la face. L'anorexie est absolue. Une toux persistante fatigue la malade.

Le ventre est tendu, dur. Les mensurations du foie, de la rate et de l'abdomen sont restées identiques à celles de premiers examens.

Le 24 janvier, injection intra-veineuse de 0,07. Le 25 janvier, de 0,08.

La fillette devient très dyspnéique, se cyanose. On note un foyer de broncho-pneumonie à la base gauche.

Le décès a lieu à 14 heures, au milieu de phénomènes asphyxiques.



Stiassnie, Obj. Imm. 1|15, oc. 4. CAUDIÈRE

Coupe de Foie de malade atteint de Leishmaniose infantile (Cas n° 1)

On distingue nettement une cellule hépatique parasitée et deux cellules endothéliales plus intensément remplies de leishmania.

L'autopsie, pratiquée le 26 janvier, a montré :

A l'ouverture, pas d'adhérences pleurales ; aux poumons, congestion des deux bases. Ganglions trachéo-bronchiques volumineux. Cœur normal.

Dans l'abdomen : épanchement minime séreux.

Le foie est gros, jaunâtre ; la rate est énorme, de consistance à peu près normale, présentant au niveau de la partie moyenne de sa face externe une ecchymose de la grosseur d'une pièce de deux francs, trace de la ponction. Elle mesure 18 cm. sur 10 centimètres et pèse 355 grammes. Il existe de nombreux ganglions mésentériques hypertrophiques. Rien à signaler aux reins, ni aux surrénales, ni à l'intestin.

La vessie est distendue.

L'examen histologique fut pratiqué par M. le professeur Mattei et nous a servi à décrire l'anatomie pathologique du Kala-Azar infantile en ce qui concerne le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

Examen histologique

Foie. — 1° *Un faible grossissement.* — Le parenchyme a conservé dans l'ensemble sa disposition normale. Les travées hépatiques sont régulièrement ordonnées et séparées par des capillaires non congestionnés et orientés entre des vaisseaux portes et sus-hépatiques, dont la lumière est vide de sang. Certains espaces portes sont seulement le siège d'une légère infiltration embryonnaire.

2° *Un fort grossissement.* — Dans les travées hépatiques, à côté des lobules, dont les cellules ont un protoplasme à peu près normal, on observe de nombreux lobules dont les cellules sont le siège d'une dégénérescence graisseuse modérée; le cytoplasme est creusé, en effet, de deux ou trois vacuoles très nettes par cellule, qui donnent un aspect en écumoire, sans cependant en modifier les dimensions ni les contours.

Les cellules, moins altérées, présentent un cytoplasme grenu, coloré, de façon homogène et creusé par place de minimes vacuoles.

Les noyaux présentent, pour la plupart, peu d'altération appréciable par les procédés de coloration habituels.

Les capillaires sont vides de sang et séparent par des travées claires les cellules hépatiques.

Par place, des espaces inter-cellulaires sont occupés par une cellule d'origine probablement kupférienne, qu'il n'est pas rare de rencontrer parasitée.

Pas de modifications de la veine sus-hépatique.

Les espaces portes, toujours très reconnaissables, sont le siège d'une légère infiltration œdémateuse qui gonfle les éléments conjonctifs périvasculaires et péribiliaires, donnant l'impression d'une fausse sclérose.

Quelques-uns, cependant, sont le siège d'une infiltration embryonnaire nette, d'assez nombreuses cellules rondes ayant envahi l'espace de Kiernan dont les éléments vasculaires, conjonctifs, sont eux-mêmes en prolifération.

Les endothéliums vasculaires ne présentent que peu de tendance à la prolifération et présentent dans la plupart des cas une disposition normale. Peu de leucocytes dans les lumières vasculaires.

Parasitation. — En se servant de l'objectif oculaire 4 Nachet, on rencontre trois à quatre cellules hépatiques parasitées par champ.

En dehors de la disposition assez régulière des cellules parasitées on rencontre des zones où elles se réunissent par groupes très nombreux au point que, avec l'objectif à immersion 1/12 Nachet et l'oculaire 4 on tombe sur des champs contenant 11 cellules parasitées par champs. On a l'impression de véritables nids de cellules parasitées.

Cellules parasitées. — A côté d'éléments cellulaires qui contiennent une quantité innombrable de parasites typiques et dont le cytoplasme est en quelque sorte remplacé par l'amas des corps de leishman, on voit d'autres éléments cellulaires dans lesquels on peut compter les parasites qui se bornent à ponctuer le cytoplasme sans en modifier l'aspect ni le contour. C'est ainsi que l'on peut rencontrer des cellules contenant trois à quatre parasites. Parmi ces cellules peu parasitées on en rencontre dans lesquelles il est possible de voir comment les parasites s'installent dans le cytoplasme : chaque groupe de deux ou trois corps de leishman apparaît comme inclus dans une vacuole protoplasmique, rappelant vaguement les petites aréoles de la dégénérescence graisseuse du cytoplasme. Le noyau des cellules parasitées présente le plus souvent des altérations notables, la plus constante est la dégénérescence vacuolaire, après laquelle le noyau, d'abord devenu très clair et à contours arrondis, prend un aspect irrégulier, généralement applati et finit par disparaître.

Il y a certains éléments où la place du noyau est occupée par une petite tache claire ; d'autre fois, le noyau est pycnotique. Le corps des cellules parasitées est le double, le triple des cellules normales.

En dehors des cellules parasitées qui font nettement partie de la travée hépatique, on rencontre des éléments cellulaires généralement de forme allongée, mais assez volumineux, qui paraissent accolés à des travées hépatiques normales ; ces cellules de

Kupfer, hyperplasiées, apparaissent gorgées de parasites. La parasitation du foie paraît en somme frapper le paranchyme et des éléments interstitiels.

Rate. — *A un faible grossissement.* — Présente un épaisissement de sa capsule et un épaississement modéré des travées conjonctives intra-spléniques. Il n'y a pas hyperplasie marquée de la pulpe blanche et pas de congestion de la pulpe rouge.

A un plus fort grossissement. — L'augmentation de volume de la charpente conjonctive de l'organe relève à la fois de l'œdème des éléments conjonctifs et surtout dans les travées conjonctives intra-spléniques d'une multiplication nette des éléments fibrillaire, d'une sclérose de l'organe.

Les très fins éléments conjonctifs qui constituent la limitante des sinus sont légèrement épaissis mais ne présentent que peu de signes d'augmentation de volume par hyperplasie inflammatoire. Par contre, dans les corpuscules de Malpighi, les éléments conjonctifs lamelleux qui concourent à faire le stroma de la portion périphérique du corpuscule, sont le siège d'un épaississement fibreux net, au point que le système corpusculaire (artérioles et amas lymphoïdes péri-vasculaires) est engaîné souvent sur toute sa périphérie par un véritable manchon conjonctif, dont l'épaisseur est parfois égale à celle de la colonne lymphoïde péri-vasculaire.

Les éléments conjonctifs qui accompagnent les vaisseaux sont en tout point le siège d'une hyperplasie marquée.

La pulpe rouge proprement dite n'est pas le siège d'une congestion marquée, les sinus dont l'architecture est le plus souvent bouleversée, sont vides de sang, leur revêtement endothélial présente en de nombreux points une hyperplasie marquée.

Les territoires de la pulpe rouge se présentent à l'examen sous deux aspects: en certaines zones, l'aspect clair et réticulé dû à la lumière des sinus est parfaitement reconnaissable.

En d'autres zones, au contraire, on rencontre en pleine pulpe rouge de véritables amas celiulaires pleins qui ont refoulé les cavités des sinus ou pris leur place.

Dans ces amas cellulaires, composés de quelques macrophages encore normaux, d'assez nombreuses cellules rondes et d'éléments conjonctifs hyperplasiés, on voit apparaître de vastes corps cellu-

laires dont le noyau a déjà disparu ou se montre sous la forme d'une vacuole large ou à contours tourmentés et comme écrasés (altération en tous points semblables à celle des noyaux des cellules hépatiques parasitées).

Le cytoplasme de ces gros éléments, nucléés ou non, a des contours mal définis, il est creusé de véritables petites vacuoles où se logent, tantôt isolément, tantôt par groupes, des corps de leishman. En dehors de cette macrophagie parasitaire peu d'autres phénomènes macrophagiques et notamment faible macrophagie érythrolytique.

Pulpe blanche. — Les corpuscules de Malpighi sont généralement normaux comme nombre et comme volume, riches en petites cellules rondes qui se pressent autour des ramifications vasculaires. Ils ne présentent aucun aspect de centre germinatif, et l'activité folliculaire paraît donc réduite. Il n'est pas jusqu'à la barrière conjonctive déjà signalée autour du follicule qui ne semble s'opposer à la diffusion des lymphocytes vers les cordons de Billroth. Ces sordons de Billroth sont difficilement reconnaissables. En dehors la sclérose périvasculaire les parois des vaisseaux sont assez bien conservées.

Ganglion lymphatique. — Pas de sclérose de la pulpe, follicules en grand nombre avec centre germinatif très net et en grande activité.

Léger épaississement de la capsule.

Epaississement marqué autour des vaisseaux.

La limitante des gros sinus est aussi le siège d'un épaississement assez marqué.

La substance proprement dite du ganglion présente une hyperplasie très notable des follicules clos des ganglions et des cordons folliculaires.

Cette hyperplasie lymphoïde avec présence de centres germinatifs est la modification nette que l'on observe au niveau des ganglions.

Les éléments parasités sont particulièrement rares.

Observation II

(Due à l'obligeance de M. le professeur d'Astros)

Le nommé C... Antoine, âgé de 2 ans, né le 30 mai 1921, à Marseille, est amené à la consultation du professeur d'Astros, le 1er mai 1923. Il entre en observation dans le service de clinique infantile pour splénomégalie, le 3 mai 1923.

Le début de la maladie remonte à trois mois environ et se fit par un amaigrissement progressif, ne s'accompagnant ni de température, ni de troubles digestifs.

L'appétit est conservé; le petit malade continue à jouer comme par le passé. Peu à peu, le ventre de l'enfant grossit et s'installent également une pâleur et une anémie assez marquées.

L'étude des antécédents nous apprend que le petit malade est issu de parents bien portants. Le père, âgé de 27 ans, n'a jamais été malade. La mère, qui a 20 ans, est bien porte aussi; elle a eu deux grossesses: la première en 1920, terminée par un avortement de trois mois; la deuxième en 1922, qui a donné le malade en question. Celui-ci, né à terme, après une bonne grossesse, nous dit la mère, fut extrait au forceps. Nourri exclusivement au sein maternel jusqu'à un an, a été sevré complètement à 18 mois et a été nourri jusqu'à présent d'une façon assez raisonnable. A été opéré d'un phimosis à l'âge de 7 mois, mais n'avait jamais eu aucune maladie jusqu'à ces derniers temps. Il aurait été, nous apprend-on, en contact avec des chiens, dont aucun n'aurait été malade.

A l'examen, l'état général du malade paraît satisfaisant. Pas de pâleur très marquée du visage; le poids est de 11 k. 500. On ne trouve pas de signes de rachitisme nets ni de stigmates d'hérédo-syphilis. L'abdomen est augmenté de volume, avec une légère circulation collatérale thoraco-abdominale. Pas d'ascite.

La rate est énorme, descendant dans le petit bassin, mesurant 20 cm. dans sa plus grande longueur; elle est ferme et mobile. Son bord antérieur est assez tranchant.

Le foie est un peu gros, déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

L'appareil respiratoire est normal, il existe une rhino-pharyngite légère. Il n'y a rien à signaler au niveau du système circulatoire et du système nerveux. L'appareil digestif est normal; pas de vomissements, selles normales.

Un examen du sang, pratiqué le 4 mai, montre:

Numération globulaire:

Globules rouges = 4.495.000
Globules blancs = 8.442
Valeur de l'hémoglobine: 65 0/0

Formule leucocytaire:

Globules rouges { Anisocytose
Polychromatophilie peu marquée
Rares hématies nuclées

Globules blancs { Grands monos. 20 0/0 } Mononucléaires 85 0/0
Moyens monos. 29 0/0 }
Lymphocytes . 36 0/0 }
Eosinos 1 0/0
Polynucléaires. 14 0/0

D'où 15 0/0 de polynucléaires.

Pas d'hématozoaires.

Le même jour, un frottis de rate, après ponction splénique, montre, après coloration au Giemsa, de très nombreux corps de leishman, la majorité en amas en rosettes. Quelques-uns libres et mobiles; enfin la minorité phagocytés par de grands mononucléaires.

Le B.-W du sang se montre négatif.

La température est irrégulière.

Le 5 mai, notamment, elle atteint, le soir, 39°2.

Le 12 mai, elle est à 39°.

On commence, le 9 mai, des injections intra-fessières d'un demi centimètre cube d'une solution de tartre-stibié à 2 0/0, soit un centigramme par jour.

Huit injections quotidiennes sont pratiquées.

Entre temps, le 8 mai, on amène le chien, fox-terrier, avec

lequel l'enfant était chez lui en contact permanent. Mais les frottis de rate, de foie, du sang périphérique ne rêvèlent pas de corps de leishamn.

Le 17 mai, la mère reprend son enfant, devant le ramener tous les deux jours pour recevoir des injections de stibyl Poulenc.

Le 25 mai, à la quatrième injection de stibyl, on ne constate pas de changement notable dans l'état général du malade, ni de diminution appréciable du volume de la rate.

L'enfant n'est plus ensuite ramené par ses parents. D'après des renseignements indirects, obtenus en août 1923, l'enfant serait en bonne santé et apparemment guéri de son affection.

Observation III

(Due à l'obligeance de M. le professeur d'Astros)

Le nommé D... Jean, âgé de 2 ans et demi, né à Marseille, le 28 octobre 1920, entre, le 31 mai 1923, à l'hôpital de la Conception, dans le service du professeur d'Astros.

Le début des troubles pour lesquels le malade vint à l'hôpital aurait eu lieu en fin février 1923, par des ballonnements du ventre, intermittents d'abord, puis permanents dès le mois de mai. Parallèlement à cette augmentation de volume de l'abdomen, l'enfant maigrit et pâlit.

Au mois d'avril, ses parents remarquent qu'il présente une fièvre irrégulière, comme des accès de fièvre intermittente, disent-ils spontanément.

L'enfant continue à maigrir, présente des périodes de diarrhée avec selles muqueuses, fréquentes. Appétit diminué. Pas de vomissements. L'enfant aurait eu des périodes de bouffissure de la face, actuellement disparue.

Tous ces troubles augmentent progressivement jusqu'à aboutir à l'état actuel.

Dans l'étude des antécédents du malade, nous apprenons que du côté paternel ou maternel il n'y a aucune tare ou maladie à signaler, sauf du paludisme, mais pas de suspicion de tuber-

culose. La mère n'a pas d'autre enfant. A eu un avortement de deux mois après la naissance de notre petit malade. Celui-ci a été nourri au sein d'une nourrice mercenaire, jusqu'à 13 mois (nourrice habitant La Millière-Saint-Manet). L'alimentation fut bien réglée. A deux mois l'enfant fut atteint d'une bronchite récidivante, avec tendance à la chronicité.

Nous apprenons, enfin, qu'au mois d'octobre dernier le malade est resté en contact avec un chien; depuis cette date, il n'y a plus eu aucune promiscuité avec ce chien, sauf trois jours, aux environs du 1er avril 1923.

Ce chien fut, d'ailleurs, reconnu indemne de leishmaniose.

A l'examen, l'enfant apparaît d'une pâleur extrême.

L'état général est médiocre. On ne note, cependant, pas de stigmates d'hérédo-syphilis; aucune déformation dentaire. L'abdomen est augmenté de volume sans circulation collatérale, sans ascite.

La rate est très grosse, lisse, ferme; son bord antérieur est perçu au niveau de la verticale passant par l'ombilic. Le pôle inférieur descend jusqu'à deux travers de doigt du pubis. La hauteur maxima atteint 18 cm.

Le foie n'est pas très gros. Il déborde seulement de deux travers de doigt le rebord costal.

Il existe des selles diarrhéiques et muqueuses, qui s'améliorent par la suite.

On note de gros ganglions dans les deux régions inguinales, ainsi que dans les régions axillaires et cervicales.

Du côté de l'appareil respiratoire on observe un toux quinteuse et sèche. A l'auscultation, il existe quelques râles bronchiques, disséminés dans les deux poumons. A la radioscopie; on trouve une adénopathie trachéo-bronchique, surtout marquée à droite, sans lésion pulmonaire visible.

Rien à signaler du côté du cœur, du système nerveux ou de l'appareil urinaire.

Après ponction de la rate, l'examen du suc splénique (coloration au giemsa) dénote de très nombreux corps de leishman, libres et intra-leucocytaires.

Certains paraissent même parasiter des hématies.

Le B.-W. du sang est négatif.

Une cuti et une intra-dermo réaction à la Tuberculine Pasteur restent négatives.

Un examen du sang montre :

Numération globulaire

G. B.= 4.567
G. R.=2.231.200

Valeur hémoglobinique: 80 0/0

Formule leucocytaire :

Globules rouges	Anisocytose	
	Polychromatophylie	
	Quelques hématies nuclées	
Globules blancs	Lymphocytes . 46 0/0	Mononucléaires 75 0/0
	Moyens monos. 16 0/0	
	Grands monos. 13 0/0	
	Polynucléaires 24 0/0	Polynucléaires. 25 0/0
	Eosino 0	
	Myélocytes ... 1 0/0	

Recherche de l'hématozoaire négative.

Le 11 mai, une nouvelle cuti et intra-dermo réaction à la tuberculine restent négatives.

On injecte, le même jour, deux centigrammes de stibyl Poulenc (émétique de soude) intra-veineux, soit deux-tiers de centimètre cube d'une solution à trois centigrammes par centimètre cube.

Par la suite, l'enfant présente une coqueluche type, avec quintes à prédominance nocture, toux caractéristique, vomissements au moment des quintes, suffusions sanguines, sous-conjonctivales, bouffissure intermittente de la face et troubles digestifs.

Le malade reçoit deux centigrammes de stibyl en injections intra-veineuses, les 11, 13, 15, 18, 20, 22 juin, puis 3 centigrammes les 24, 25 et 28 juin et le 1er juillet, soit 10 injections.

On observe, à la suite de ce traitement, une amélioration de l'état général, une chute de la température, la réapparition de l'appétit; mais la pâleur persiste aussi intense et le volume de

la rate ne diminue pas d'une façon appréciable. Sort le 1er juillet.

L'enfant est décédé les premiers jours de juillet, chez ses parents, et nous n'avons pu obtenir aucun renseignement sur les causes de ce décès.

Observation IV

(Due à l'obligeance de M. le professeur d'Astros

Le nommé Alexandre R..., 3 ans et demi, entre à la salle P. Zarifi, dans le service de M. le professeur d'Astros. Le billet d'entrée portait le diagnostic de « tuberculose péritonéale ».

La mère nous apprend que depuis quatre mois le ventre grossit d'une façon progressive. Cette augmentation de volume de l'abdomen s'est accompagnée d'une constipation opiniâtre, sans autre signe, en particulier, sans vomissements et phénomènes douloureux. Parallèlement, l'état général du petit malade a décliné, il a maigri, son teint est devenu pâle et blafard, son appétit, jusque-là conservé, a fait place à une inappétence presque complète.

L'histoire de ces antécédents ne nous révèle rien de particulier; le père est âgé de 32 ans, bien portant; la mère âgée de 33 ans, bien portante également, a eu cinq grossesses, donc deux terminées par un avortement; un à trois mois de grossesse, et le deuxième, gemellaire, à cinq mois. Sur les trois enfants nés à terme, l'un est décédé à 3 mois et demi, de broncho-pulmonie; le second est une fillette de 11 ans, bien portante; le troisième est notre petit malade.

L'enfant est né à terme, il a été nourri au sein jusqu'à 18 mois et toujours bien réglé par la suite. Il a eu la coqueluche à 7 mois et une broncho-pneumonie, quatre mois avant son entrée à l'hôpital, à laquelle la famille rattache les troubles actuels.

L'enfant, qui n'a jamais quitté Marseille et sa banlieue, a habité avec sa famille jusqu'à ces derniers temps, à La Valbarelle.

Il aurait été en contact avec deux chiens, dont l'un serait mort empoisonné, et l'autre, une chienne policière vivante, actuellement, n'aurait jamais présenté aucun trouble.

Depuis 3 mois, la famille habite au Canet, une seule pièce au rez-de-chaussée, où vivent le père, la mère et les deux enfants.

Ils ne possèdent pas de chien. Mais l'enfant s'amusait avec le petit chien griffon d'une voisine qui, malheureusement, n'a pas voulu nous le confier pour l'examen.

A son entrée dans le service, nous trouvons un enfant pâle, au teint jaune verdâtre; les muqueuses sont décolorées, on note un léger degré de bouffissure de la face; pas d'œdème des membres inférieurs.

L'enfant est amaigri: il ne pèse que 11 kilos; le thermomètre marque 39°, le soir de son entrée.

L'abdomen est gros, sans circulation collatérale, ni ascite, la rate est énorme, dure, mobile et indolore. Elle atteint transversalement l'ombilic et descend au niveau du public. Elle mesure 19 cm. dans sa plus grande dimension, dans le sens vertical.

Le foie, un peu gros, déborde de deux travers de doigt le rebord costal droit.

On note de nombreux petits ganglions mobiles, de la dimension d'un petit pois, dans les aines, les aisselles et les régions inguinales.

Du côté du tube digestif, rien de bien particulier.

La langue est propre, l'appétit diminué, les selles régulières et normales, pas de vomissements.

L'examen de l'appareil respiratoire dénote des signes d'adénopathie bronchique bilatérale, confirmée par la radioscopie et la radiographie du thorax.

L'enfant a une toux quinteuse très fréquente.

L'examen des urines ne montre aucun élément anormal, en particulier, ni sucre, ni albumine.

Le B.-W du sang est négatif.

La cuti et l'intra-dermo réaction à la tuberculine sont franchement négatives.

La numération globulaire indique:

Globules rouges = 1.796.500
Globules blancs = 4.310

Valeur hémoglobinique: 75 0/0

La formule leucocytaire donne les renseignements suivants:

Globules rouges { Anisocytose
Légère polychromatophilie
Pas d'hématies nuclées

Globules blancs	Grands monos.	23 0/0
	Moyens monos.	30 0/0
	Lympho	28 0/0
	Polynucléaires.	19 0/0
	Eosino	0
	Myélocytes ...	1 0/0

Soit 81 0/0 de mononucléaires, contre 19 0/0 seulement de polynucléaires.

On ne trouve pas d'hématôzoaires de Laveran dans le sang.

Une ponction de la rate, pratiquée le 16 juin, montre sur les frottis colorés au Giemsa de nombreux corps de leishman, libres pour la plupart et présentant une forme arrondie.

Une culture de leishmanias, pratiquée le 25 juin, par M. le docteur Morin, chef de laboratoire de la Conception, sur milieu gélose au sang de Nicolle, Novy, Mac Neal, pousse rapidement et permet de saisir sous le microscope les formes adultes de leishmanies vivantes avec leur flagellum mobile.

On commence, le 20 juin, le traitement par injections intraveineuses de stibyl Poulenc (émétique de soude).

On injecte ainsi : 2 centigrammes le 20 juin, 3 centigrammes les 22, 24, 26 et 28 juin, soit 14 centigrammes en tout, sans réaction notable.

A partir du 25 juin, on adjoint 0,25 centigrammes par jour d'extrait splénique Choay.

Du 19 au 26 juin, à titre de médicament tonique, une injection quotidienne sous-cutanée de cacodylate de soude, de deux centigrammes, est pratiquée.

Après les premières injections, l'enfant paraît être légèrement amélioré, mais cette amélioration n'est que de très courte durée.

Le 28 juin apparaît un foyer de broncho-pneumonie à la base gauche. Le 29 juin, un deuxième foyer se montre à la base droite, et le 30 juin, à 20 heures, le malade meurt au milieu de phénomènes de dyspnée intense.

On parvient à extirper, peu de temps après, la rate dans sa totalité, des fragments de foie, de rein et plusieurs ganglions cervicaux, en vue de coupes anatomo-pathologiques.

L'étalement du suc splénique révèle des quantités considérables de corps de leishman.

L'autopsie, pratiquée le lendemain, révèle les faits suivants: à l'ouverture du thorax, un liquide séro-fibrineux peu abondant dans les deux plèvres.

Adhérences pleurales, surtout marquées à droite et au sommet. Lésions bilatérales de broncho-pneumonie, très gros ganglions médiastinaux non caséeux à la coupe.

Le foie est gros et jaunâtre.

La rate, énorme et très dure, pèse 320 grammes.

Les reins sont gros, non congestionnés.

On note de très nombreux ganglions mésentériques congestionnés. Les surrénales sont normales. L'intestin ne présente aucune lésion.

Examen histologique

Foie. — *A un faible grossissement.* — La structure de l'organe est bien conservée, les travées hépatiques sont régulièrement ordonnées, centrées sur les espaces sus-hépatiques. Les espaces portes paraissent à peu près normaux; quelques-uns sont le siège d'une légère infiltration embryonnaire, d'autres sont distendus par une sorte d'infiltration œdémateuse. Pas de sclérose nette de l'organe, pas de congestion.

La lésion la plus apparente est la dégénérescence graisseuse étendue à toute la coupe, mais très accusée à certains îlots, particulièrement au voisinage des espaces sus-hépatiques, avec aspect en écumoire des cellules atteintes.

A un plus fort grossissement. — On distingue nettement la parasitation de l'organe. Les cellules parasitées sont réparties inégalement, se groupant en certains points en plein parenchyme. Ces cellules sont surtout des cellules de la travée hépatique, plus rarement des cellules situées entre les travées et présentant l'aspect des cellules de Kupfer.

La parasitation inégale, suivant les points, est aussi très variable suivant les éléments. Certaines sont simplement ponctuées de deux ou trois parasites, logées dans de sorte de petites vacuoles claires et d'autres sont absolument bourrées et leur proto-

plasma est absolument méconnaissable. Toutes présentent des altérations trahissant la dégénérescence vacuolaire du noyau qui, portée au maximum, est représentée seulement par des débris repoussés à la périphérie.

Les endothéliums vasculaires sont normaux, intacts et non parasités, dans l'ensemble, la parasitation du foie semble moins prononcée que dans l'observation première (C... Noélie).

Rate. — *A un faible grossissement.* — Epaississement de la capsule et des travées conjonctives intra-spléniques.

Quelques foyers hémorragiques sous-capsulaires.

A un plus fort grossissement. — L'épaississement de la capsule et des travées est dû plutôt à de l'œdème infiltrant qu'à de la sclérose véritable.

Pas d'hyperplasie des corpuscules de Malpighi qui sont entourés d'une sorte de bague de sclérose à leur union avec la pulpe rouge.

Les parasites siègent dans les cellules de la pulpe rouge en des points qui ont relativement échappés à la sclérose. Ils siègent aussi à la périphérie des amas lymphoïdes, à leur union avec la pulpe rouge.

Les cellules parasitées se groupent en amas et leurs limites sont peu distinctes.

Leur parasitation est très variable, certaines n'en contiennent que deux ou trois, d'autres en sont bourrées au point que leur protoplasma paraît avoir disparu et que le noyau réduit à un simple débris linéaire est refoulé à la périphérie. Ici, comme dans le foie, dégénérescence vacuolaire des noyaux des cellules parastées.

Les endothélium vasculaires sont intacts, non proliférés, non parasités.

Ganglions. — Un ganglion cervical examiné se montre caséeux à la coupe, avec cellules géantes caractéristiques et pas de parasites visibles dans les points non atteints par la caséification.

Observation v

(MM. Giraud et J. Zuccarelli)

Le 7 août 1923, le nommé F... Jean, âgé de 6 ans, né à Marseille, entre dans le service de clinique infantile à l'Hôpital de la Conception. L'enfant avait été amené la veille à la consultation du docteur Giraud par son père, à cause de l'augmentation progressive du ventre du petit malade et des douleurs qu'il éprouvait, surtout dans la partie gauche de l'abdomen.

Le début de ces troubles semblait remonter à six mois environ. Quelques temps après une affection qualifiée de grippe gastro-intestinale et qui dura huit jours environ, avec une température ayant atteint 39°, le malade, nous raconte le père de celui-ci, accuse des douleurs dans l'hypocondre droit et gauche particulièrement.

En même temps, le ventre de l'enfant a grossi progressivement. De plus, aux dires du père, on voit apparaître, à la même date, une extrême pâleur du visage et des téguments et un amaigrissement assez marqué. Le malade aurait eu de temps à autre, irrégulièrement et à des intervalles assez éloignés, des accès fébriles, sans frissons, avec stades de chaleur nette.

L'étude des antécédents nous montre que le malade est né à terme, son poids étant normal; il fut nourri au sein pendant deux ans environ, presque exclusivement.

A trois ans, il eut une gastro-entérite aiguë qui dura sept à huit jours et guérit sans laisser de traces.

Depuis, il n'avait jamais été malade, sans être cependant particulièrement vigoureux.

L'enfant n'a jamais quitté Marseille, a été seulement à Cette l'année dernière, où il a passé un mois environ.

Le père nous raconte, enfin, qu'il y a un an, son fils aurait été quelques temps, avant le début des troubles indiqués ci-dessus, en contact avec un chien appartenant à des voisins et avec lequel il s'amusait fréquemment.

Enfin, le père a possédé un chien pendant un mois, chien qu'il a quitté quatre ou cinq jours avant l'entrée de l'enfant à l'hôpital.

Nous apprenons aussi qu'il y eut un troisième chien qui fut, pendant dix mois, en contact avec l'enfant et qui mourut rapidement d'affection indéterminée.

Les antécédents familiaux sont les suivants:

La mère serait décédée à 48 ans, d'une cirrhose d'origine éthylique? Elle a eu trois enfants, dont l'un est bien portant. le deuxième est décédé à deux mois, d'affection inconnue, et le troisième est notre malade. N'a jamais eu de fausses couches.

Le père est âgé de 57 ans, navigateur, faisant les voyages de Chine et du Japon, actuellement hospitalisé pour anthrax. Il aurait eu la dengue à Beyrouth, l'an dernier, pas de paludisme, ni de spécificité, paraît-il. A signaler une congestion pulmonaire, deux ans auparavant, sans hémoptysie.

A l'examen. — Nous nous trouvons en présence d'un enfant moyennement développé pour son âge, pâle, à muqueuses décolorées, présentant un gros ventre sous un thorax étroit et amaigri.

La température atteint, à l'entrée, 40°.

L'examen de l'appareil digestif nous apprend que l'appétit est conservé, jamais de vomissements, la langue n'est point saburrale. Le pharynx est normal. Le malade est constipé actuellement. L'abdomen du malade est très développé, surtout dans sa moitié gauche qui paraît plus légèrement saillante que l'hémiventre droit. On distingue une circulation collatérale nette à type porte.

Le palper et la percussion montrent une rate énorme, occupant la totalité de la moitié gauche de l'abdomen.

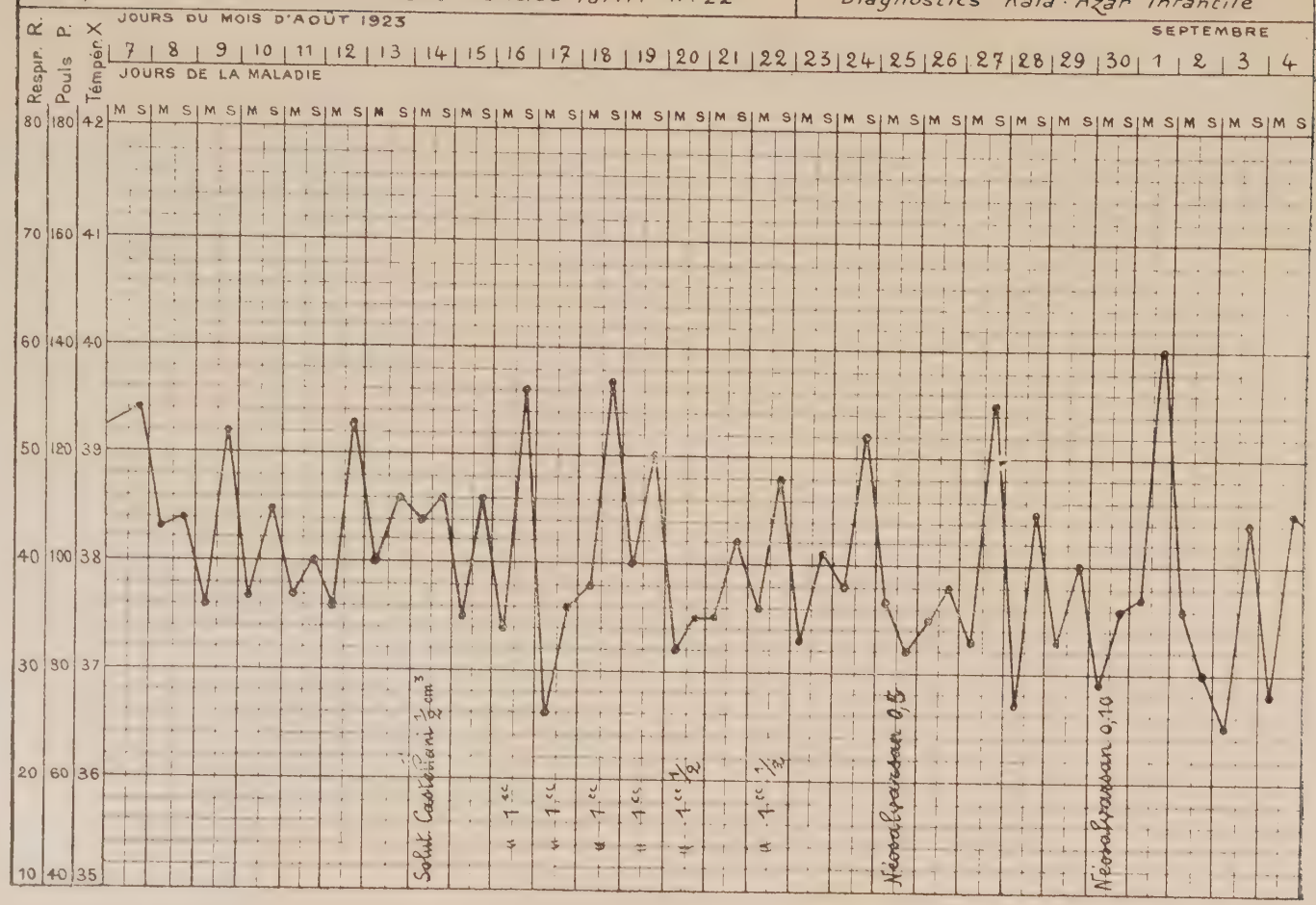
Son pôle supérieur atteint la huitième côte, son pôle inférieur atteint la ligne médiane et la dépasse même au niveau de l'ombilic. La longueur maxima est de 21 cm., la largeur la plus grande est de 16 cm. Sa direction est verticale, sa consistance ferme, sa surface lisse ayant conservé sa forme générale avec son bord antérieur tranchant et deux incisures. Elle est peu mobile avec les mouvements respiratoires et la palpation montre qu'elle est assez douloureuse.

Le foie est également augmenté de volume, son bord inférieur est trouvé par le palper à trois travers de doigt du rebord costal. En délimitant le bord inférieur par la percussion, on trouve que la hauteur du foie atteint 10 cm sur la ligne mamelonnaire.

Les ganglions inguinaux, cervicaux et axillaires sont nombreux, petits, roulants sous le doigt, non douloureux.

F..... JEAN 6 ans

Hôpital CONCEPTION — Salle Périclès Tarifi N° 22 — Diagnostics Kala-Azar Infantile



Pas de douleur au niveau des os longs.

Les appareils urinaires, circulatoires, le système nerveux ne présentent rien de particulier à signaler.

L'examen de l'appareil pulmonaire montre l'existence d'une toux légère, sans dyspnée. La sonorité est normale, il existe un peu de submatité à la base droite, au même niveau il y a une obscurité légère à l'auscultation. Pas de bruits surajoutés.

A l'examen radioscopique, pratiqué le 13 août 1923, donne le résultat suivant :

1° Sommets clairs.

2° Champs pulmonaires un peu gris uniformément.

3° Amplitude des mouvements diaphragmatiques diminuée des deux côtés, du fait de l'hypertrophie splénique et hépatique refoulant les dômes droit et gauche du diaphragme.

4° Sinus costaux diaphragmatiques clairs.

5° Ganglions trachéo-bronchiques pas très importants, mais plus nets à droite qu'à gauche.

Rien d'anormal dans l'examen oblique.

Cœur normal.

Du côté de l'abdomen, disparition de la poche d'air gastrique et opacité totale du fait de l'hypertrophie énorme du foie et de la rate. La limité supérieure du foie paraît d'ailleurs à la radio plus élevée que ne semblait l'indiquer la percussion.

Un examen du sang, pratiquée le 8 août 1923, montre l'absence d'hématozoaires dans le sang circulant.

Une cuti et une intra-dermo réaction à la tuberculine sont nettement positives.

Le B.-W. du sang est négatif, le 29 août 1923.

Le 9 août 1923, un étalement du suc splénique, après ponction et coloration au giemsa, montre la présence de nombreux parasites libres pour la plupart ; quelques-uns sont réunis dans des groupes de 4 ou 10, quelques-uns intra-leucocytaires (grands monos).

Les parasites ont un protoplasma clair et vacuolaire et sont, pour la plupart, arrondis et relativement volumineux (du moins leur protoplasma).

Un nouvel examen de sang montre :

Numération globulaire

Globules blancs = 16.000
Globules rouges = 1.963.000

Valeur globulaire : 70.

Leucopénie très marquée.
Pas de déformation des hématies
Pas d'hématies nuclées.

Très forte mononucléose..	86 0/0
Moyens monos.....	44 0/0
Lymphocytes	26 0/0
Grands monos.....	16 0/0
Polynucléaire	13 0/0
Eosino	0
Myélocytes neutres.....	1

Le 13 août 1923, on nous amène le deuxième chien qui fut en contact avec l'enfant pendant un mois ; l'examen de la pulpe hépatique fut négative.

Le 14 août 1923, le traitement avec la solution de Castellani est institué.

Le 25 août 1923, un examen du foie du premier chien qui fut en contact avec l'enfant est pratiqué et fut trouvé négatif.

Le 23 août 1923, après quatre injections intra-musculaires, de 1 centimètre cube du mélange Castellani, et deux injections de 1 centimètre cube et demi, faites toutes les 24 heures, on voit apparaître au niveau de la région d'injection des phénomènes douloureux, sans escarres, et une éruption papuleuse généralisée.

L'état général n'étant pas modifié, on remplace la médication stibiée par du 914.

L'enfant reçoit :

Le 25 : 0,05 intra-veineux
Le 30 : 0,10 intra-veineux
Le 4 : 0,15 intra-veineux

Le soir de l'injection, légère réaction fébrile à 39°3.

Le 10 : 0,20 intra-veineux

Le 14 : 0,25 intra-veineux

Le 20 : 0,30 intra-veineux

A la suite de ce traitement, la rate diminue très légèrement de volume, l'appétit revient et surtout la température, sauf la réaction fébrile indiquée plus haut s'est nettement régularisée.

Un examen de sang fait en cours de traitement, le 6 septembre, a donné :

Valeur globulaire : 70

Numération globulaire

Globules rouges = 1.940.000
Globules blancs = 18.900

Formule leucocytaire :

Pas d'hématies nuclées. Pas d'altération des hématies. Très forte mononucléose 85 0/0.

Numération globulaire :

Lymphocytes	24 0/0
Moyens monos.....	41 0/0
Grands monos.....	20 0/0
Polynucléaires	11 0/0
Myélocytes	3 0/0
Eosino	1 0/0

L'enfant reste dans le service, son état paraît relativement amélioré.

ETUDE CLINIQUE

La description clinique du Kala-Azar infantile a été retracée de façon parfaite dans les ouvrages de Laveran et de Nicolle.

Nous reprendrons simplement leur description, insistant particulièrement sur quelques points qui ne nous ont pas semblés exprimés dans les traités classiques.

I. La période d'incubation *de la maladie est encore inconnue.* — Etant donné l'insidiosité de ses phénomènes initiaux, il est à peu près impossible de fixer la date exacte du début de l'affection. Ensuite, nos connaissances sur le mode de transmission de la maladie, étant réduites encore à des hypothèses, il n'est guère facile de savoir à quel moment précis un individu ayant été en contact avec un chien parasité a pu être infecté.

On peut, en effet, admettre que l'hôte vecteur du virus le garde dans son sein pendant un certain temps sans le diffuser. Cependant, d'après certains faits (enfants transportés dans une région contaminée), on admet qu'elle ne doit pas dépasser *un à deux mois.*

Nos observations ne vont pas nous permettre d'établir la durée de cette période qui, d'ailleurs, doit varier dans certaines limites, suivant les cas.

En effet, on ne peut pas tirer de la longueur de la période, qui s'est écoulée entre les premiers cas de leishaniose canine et l'apparition des premières observations de leishmaniose infantile, un argument en faveur de la longue incubation de la maladie.

D'ailleurs, pas mal de cas ont dû être méconnus et, d'autre part, certains faits cliniquement semblables au Kala-Azar n'ont pu être identifiés de façon certaine (professeur d'Astros, en 1912).

Enfin, il n'y a peut-être pas de rapport obligé entre la leishmaniose canine et la leishmaniose viscérale humaine.

II. Le début. — C'est en général chez des enfants très jeunes, entre un an et trois ans, surtout pour Nicolle, que l'on voit apparaître les premiers symptômes.

Ces symptômes, quel que soit leur ordre d'apparation, sont toujours les mêmes et nos observations ont un début que l'on pourrait dire calqué les uns sur les autres.

Le début est progressif et insidieux. Quelquefois, cependant, c'est à une affection aiguë, intercurrente, que les parents rapportent les troubles pour lesquels ils montrent leurs enfants au médecin.

Il s'agit donc d'un sujet jeune, qui n'avait jusque là présenté aucun malaise et qui *progressivement, se met à pâlir,* à perdre ses forces, à subir un *amaigrissement* continu et sans rémission. Il devient maussade, ne joue plus.

En même temps apparaissent des *troubles gastro-intestinaux,* qui chez nos malades ont été à peu près constants. L'appétit est en général conservé, parfois même exagéré. Il y a des alternatives de diarrhée et de constipation. Le ventre est souvent météorisé, mais ce météorisme abdominal, comme la diarrhée peut subir des fluctuations assez nettes.

Le dernier gros symptôme de ce stade est l'apparition *d'une température irrégulière* dont la durée ne dépasse pas quelques jours.

Elle survient par accès fébriles de quelques minutes, se reproduisant plusieurs fois dans la même journée.

Irrégularité et courte durée, tels sont les caractères essentiels de cette fièvre au début du Kala-Azar méditerranéen.

Cette période est souvent inaperçue, presque toujours même en raison, d'une part, de l'insidiosité du symptôme, et, d'autre part, de l'incurie et de l'ignorance des populations pauvres chez lesquels sévit surtout le Kala-Azar.

Aussi c'est à la période d'état, alors que les lésions sont énormes et l'infection complète que l'on amène le malade au médecin, soit à cause de la répétition ou de la durée des accès fébriles, soit en raison de la pâleur et de l'altération de l'état général, ou bien encore parce que l'augmentation du volume du ventre commence à inquiéter les parents.

III. La période d'état ou période anémique. — L'aspect des malades est alors caractéristique.

A l'examen on constate :

L'anémie. — C'est la pâleur du malade qui frappe d'abord. Elle est extrême. Les muqueuses sont également décolorées. La peau est blanche, rarement jaunâtre et cette pâleur cireuse se distingue du facies terreux du paludéen qui participe à la fois du subictère et de l'anémie.

Rarement on observe une teinte noirâtre de la peau, surtout à la face, et que Lignos compare à une bougie enfumée. C'est cette coloration qui expliquerait, selon le même auteur, le nom donné à la maladie, Kala-Azar signifiant mort noire.

Les œdèmes. — Sont fréquent mais inconstants.

Deux de nos malades présentèrent, à diverses reprises, de la bouffissure de la face et des membres inférieurs (C..., observation I; D..., observation III).

Ces œdèmes inconstants sont de durée éphémère, d'apparition et de disparition brusque, symétriques. Ils prédominent cependant aux parties déclives, siègent souvent aux paupières, donnant alors au malade l'aspect d'un brightique ou d'un coquelucheux, aux membres inférieurs, aux organes génitaux et mêmes aux membres supérieurs.

Fugaces à la période d'état, ils s'installent de façon permanente à la période ultime et contribuent avec la pâleur et l'amaigrissement à donner un masque tout particulier aux petits malades.

La pathogénie de ces œdèmes semble être identique à celle des œdèmes observés au cours de certaines anémies et n'a pas reçu encore d'explication bien satisfaisante.

L'amaigrissement. — Variable, est le plus précoce et important. La face décharnée, les côtes et les omoplates en saillie font un contraste marqué avec le volume du ventre. Il est plus prononcé que dans le paludisme mais ce trouve souvent masqué par les œdèmes.

Le ventre. — Est gros dans la plupart des cas, et s'oppose à l'amaigrissement général.

C'est souvent pour cette augmentation de volume que l'on vient consulter le médecin.

Cette augmentation totale de l'abdomen semble cependant prédominer à gauche fréquemment. En effet, elle est due surtout à la période d'état de la maladie, à l'hypertrophie splénique et en partie à l'hépatomégalie.

Le météorisme et les troubles digestifs n'en sont responsables que dans une certaine mesure, principalement au début de l'affection. Quelques fois, et dans de rares cas, il existe une ascite légère qui contribue à grossir le ventre de l'enfant.

Dans une de nos observations, nous trouvâmes à l'autopsie un peu de sérosité dans le péritoine en quantité si minime qu'elle ne fut pas soupçonnée du vivant du malade.

Enfin, une circulation colatérale à type cave, quelquefois en cas d'évolution cirrhotique à type porte, parcourt la paroi à la limite du thorax et de l'abdomen.

La rate. — Atteint des dimensions considérables.

On observe, comme nous l'avons dit, une augmentation de volume de l'abdomen, plus marquée à gauche. Lorsque l'émaciation atteint un degré avancé, on peut deviner la rate sous la paroi amincie. On peut parler, alors, nous semble-t-il, d'un véritable *ventre splénique*.

Le palper, combiné à la percussion, permet de se rendre compte des véritables dimensions et de l'aspect de l'organe.

La rate peut remplir tout l'hémi-ventre gauche et atteindre non seulement l'arcade crurale, mais plonger dans le petit bassin, comme cela se voyait chez trois de nos malades. On peut sentir nettement le pôle inférieur de l'organe et percevoir les incisures de son bord antérieur qui reste tranchant.

Aussi, la forme générale de l'organe est-elle conservée, ainsi que sa direction qui nous a parue dans la plupart des cas être verticale ou bien légèrement oblique d'arrière en avant, de haut en bas.

Sa consistance est plutôt ferme, rénitente, dure parfois dans les cas anciens.

Sa surface est lisse, sans bosselures ni saillies anormales. Ses dimensions les plus grandes ont été, dans nos cas, de 15 à 21 cm dans sa plus grande longueur; de 6 à 16 cm (observation v) dans la plus forte largeur, le bord antérieur de la rate pouvant atteindre et même dépasser l'ombilic transversalement.

Il ne s'agit donc pas d'une grosse rate, mais d'une rate énorme, la plus grosse de toutes les rates infantiles et peut-être même de l'adulte. Il nous semble juste, donc, de parler non plus seulement de la grosse rate du Kala-Azar, mais véritablement de son *hypersplénomégalie.*

Quoiqu'on en ait dit, la rate du Kala-Azar est assez douloureuse au palper et même spontanément. Plusieurs de nos malades accusaient des phénomènes douloureux du flanc et de l'hypocondre gauche, dus vraisemblablement à la fois, à la distension de l'organe, à la compression des viscères de l'abdomen et à la périsplénite si fréquente.

Cette périsplénité, vérifiée à l'autopsie, trouve une preuve clinique de son existence dans le fait que la rate est peu mobile avec les mouvements respiratoires ou les mouvements provoqués. Elle semble fixée à la paroi. Dans certains cas, cependant, elle peut être ptosée. A signaler la diminution du volume de la rate que l'on peut observer à la période terminale ou cachectique de la maladie.

Ainsi, hypersplénomégalie constante, invariable à la période d'état, dure, peu mobile, peu douloureuse, spontanément nous paraissent être les caractères de la rate de la leishmaniose infantile.

Le foie subit également une hypertrophie notable, mais plus tardive, et n'atteignant jamais le degré de celle de la rate. Cependant, il est habituel de trouver le bord inférieur du foie, en dehors de toute ptose, à deux ou trois

travers de doigt du rebord costal. Quelquefois il atteint la ligne ombilicale.

Les ganglions lymphatiques. — Sont hypertrophiés de façon à peu près constante, ainsi qu'en témoignent nos observations. Il s'agit d'une hypertrophie modérée. Les ganglions sont assez gros et de consistance normale, fermes, mobiles et non douloureux à la pression. Tous les territoires ganglionnaires participent à cette tuméfaction: ganglions axillaires cervicaux, inguinaux. Les ganglions trachéo-bronchiques eux-mêmes sont nettement augmentés de volume. Dans un de nos cas révélé cliniquement, confirmé par la radioscopie et vérifié à l'autopsie, on observait une adénopathie trachéo-bronchique très nette.

Dans un deuxième cas, les ganglions furent trouvés caséeux à l'examen histologique, alors que la tuberculose n'avait pu être cliniquement mise en évidence.

La fièvre. — Est le symptôme qui vient mettre la dernière touche au tableau clinique du Kala-Azar infantile.

Tous nos malades répondaient de façon parfaite au type clinique décrit par les classiques.

La température est irrégulière, apparaissant par accès, durant de quelques jours à quelques semaines, avec périodes d'apyrexie complète dans l'intervalle, surtout au début et à la période terminale de la maladie.

Elle atteint 38°, 39°, et à la période d'état peut arriver à 40° et même plus par instants.

Pendant les périodes fébriles, on peut observer dans la même journée plusieurs accès séparés par des heures d'apyrexie absolue. La température est à grandes oscilla-

tions, dont l'amplitude peut atteindre 2° et présente plusieurs maxima dans le même jour. C'est ainsi que l'on a pu décrire un type fébrile bi-quotidien.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la température devient persistante et donne les plus longues courbes que l'on connaisse.

De plus, le rythme de chaque accès n'est jamais identique à celui des précédents, au contraire des accès palustres qui passent par des stades toujours les mêmes dans un ordre défini.

Ici, pas de frissons violents, chaleurs et sueurs d'intensité et de durée variables.

De plus, ils se succèdent suivant un ordre quelconque.

Enfin, la quinine n'influence pas la courbe thermique du Kala-Azar, alors qu'elle modifie toujours celle du paludisme.

Les sels d'antimoine, au contraire, pour certains auteurs (Mackie, etc.) agiraient rapidement sur la courbe thermique du Kala-Azar. Nous n'avons pas observé, sauf dans un cas, de transformations aussi nettes et rapides. Les sels d'antimoine, même lorsqu'ils amènent à la longue la guérison, ne semblent pas opérer sur la courbe thermique du Kala-Azar des changements aussi brusques et aussi francs que ceux de la quinine sur le paludisme.

Le pouls. — Reste toujours rapide, même dans l'apyrexie transitoire, ce qui crée un état de dissociation du pouls et de la température.

On le trouve aux environs de 140 et même 150 ou 160 quelques fois.

Tels sont les *signes cardinaux* du Kala-Azar, mais on peut, au niveau de tous les appareils, trouver d'autres

signes d'importance *secondaire* et de constatation moins fréquente que les symptôme précédents.

Au niveau de l'appareil respiratoire. — Au point de vue fonctionnel, les malades accusent une certaine dyspnée d'effort, avec respiration courte et saccadée. Ils sont souvent secoués par une toux sèche et quinteuse qui paraît être, dans quelque cas, sous la dépendance de l'adénopathie trachéo-bronchique, due au parasite spécifique du Kala-Azar.

Cliniquement, nous l'avons dit, cette adénopathie peut être souvent constatée.

La bronchite diffuse est assez fréquemment rencontrée, de même qu'une tachycardie plus ou moins en rapport avec le degré d'anémie du malade.

Du coté de l'appareil digestif. — On note, d'une façon à peu près constante, des troubles gastro-intestinaux, mais ils se présentent sous des aspects cliniques variés.

L'appétit est peu diminué, quelques fois, même, il est augmenté avant la période cachectique.

Les vomissements sont assez fréquents, mais se sont les signes intestinaux qui prédominent, revêtant le type diarrhéique muqueux, glaireux ou pseudo-dysentérique, ou encore se manifestant par des alternatives de diarrhée ou de constipation.

L'appareil urinaire est le plus souvent indemne.

Chez nos malades, les urines furent toujours trouvées normales.

Quelques auteurs ant décélé des traces d'albumine, parfois du sang (Jemma) et Cannata note l'inconstance de la diazo-réaction d'Erlich.

Du fait de l'apparence normale des urines de nos malades, nous n'avons pratiqué chez eux aucune épreuve fonctionnelle rénale.

Le système nerveux est quelquefois touché, l'abattement domine quelques fois et souvent les petits malades sont somnolents et apathiques.

Les hémorragies sont assez fréquemment notées.

Il s'agit en principe, d'hémorragies déclenchées par un traumatisme, plus rarement spontanées.

D'ailleurs, chez la plupart de nos malades, la coagulation sanguine était normale; de plus, les nombreux prélèvements et piqûres dont ils furent l'objet ne furent jamais suivies d'accidents hémorragiques et sont une preuve de leur coagulation sanguine parfaite.

Les éruptions bulleuses ont été signalées, simulant, dans certains cas, la varicelle.

IV. La période cachectique. — Les signes précédents s'accentuent de plus en plus. Le malade s'affaiblit, devient apathique et véritablement squelettique.

La cachexie est au maximum et les œdèmes apparaissent pour ne plus céder.

La température peut atteindre 40°, mais tomber aussi au-dessous de la normale.

On peut voir également la rate diminuer de volume aux approches de la mort, et celle-ci survient soit dans une cachexie progressive, ou bien du fait d'une des complications que nous allons étudier.

L'examen du sang donne au cours du Kala-Azar des résultats importants.

Les examens pratiqués dans tous nos cas n'ont fait que confirmer les données classiques suivantes: *L'anémie* est

variable suivant le moment auquel le malade est vu, mais elle peut devenir extrême et s'abaisser au-dessous de un million de globules rouges.

La diminution du taux de l'hémoglobine est le plus souvent proportionnelle et quelquefois supérieure à celle des globules rouges.

On trouve couramment de l'anisocytose et de la polychromatophilie, mais les hématies nuclées sont rares ou inexistantes.

Les globules blancs sont en nombre variable, mais rarement normal; le plus souvent en nombre inférieur à la normale. Exceptionnellement il y a augmentation des leucocytes; dans les cas évolués, la leucopénie est presque constante et semble d'un pronostic sérieux, car l'abaissement permanent du taux des globules blancs témoigne d'une insuffisance durable des organes leucopoiétiques: rate, ganglions, moelle osseuse. Si le Kala-Azar présente des complications infectieuses, on peut voir ce nombre de globules blancs augmenter (ainsi que le fait s'est produit chez l'une de nos malades (observation I, Noélie), et en particulier celui des polynucléaires. Ainsi nombre à peu près normal de globules blancs au début de la maladie, leucopénie nette dans les cas avancés, leucocytose légère dans certaines complications: telle est le caractère des éléments de la série blanche dans le Kala-Azar.

La formule leucocytaire permet de constater qu'en général il y a mononucléose nette de 70 à 80 0/0 en moyenne, avec prédominance des lymphocytes. Le nombre des polynucléaires éosinophiles est diminué, donc nul le plus souvent.

Les agglutinines et les anticorps spécifiques n'existeraient que faiblement dans le sang des malades. Etant

données les difficultés à entretenir les cultures de leismania, les séro-réactions et déviations du complément n'ont pu être faites. Enfin, les parasites ne furent que rarement rencontrés dans le sang circulant périphérique; une fois (obs. v), nos examens nous ont montré des leishmania semblant parasiter des hématies.

La ponction de la rate, bien qu'étant un procédé spécial, fait réellement partie du tableau clinique de la maladie, car elle seule permet de constater la présence du parasite sur les frottis et de porter un diagnostic certain. Nous reviendrons au diagnostic sur sa technique et ses résultats.

V. L'évolution du Kala-Azar est toujours longue, quoique variable. Dans certaines *formes rapides* on peut voir la mort survenir en moins de trois mois. Elle est souvent le fait de complications. En général, *elle est lente* et dure de six mois à un an et demi en moyenne, quelquefois deux ans. Ce fut l'évolution moyenne observée dans nos cinq cas.

La guérison du Kala-Azar infantile est-elle possible?

Il faut envisager désormais la guérison spontanée et la guérison thérapeutique.

La guérison spontanée aurait été constatée par certains auteurs (Jemma, Lignos). Ce dernier estime que la proporiton de cas à évolution spontanée favorable serait 21 0/0. Il semble bien, cependant, en se basant sur nos observations, toutes, sauf une, terminées par la mort des malades, que la guérison naturelle soit l'exception.

Quant aux infections surajoutées, qui, pour certains auteurs, auraient déclenché le processus curateur spontané, nous sommes obligés d'admettre également quelles furent une pure coïncidence, car deux de nos malades ont succombé à des broncho-pneumonies aiguës.

La guérison thérapeutique a été considérée comme possible depuis l'emploi des sels d'antimoine dans le traitement du Kala-Azar infantile. Les résultats, encore trop discordants, semblent indiquer que cette action efficace de l'antimoine n'est pas constante et dépend d'un certain nombre d'autres facteurs que nous étudierons de plus près au pronostic.

VI. Les complications. — La mort est la terminaison la plus fréquente encore du Kala-Azar, mais elle peut être en dehors de là cachexie progressive, le résultat d'une complication. Parmi celles-ci citons surtout :

Les complications hémorragiques. — Le purpura est surtout noté, s'accompagnant ou non de stomatite hémorragique et d'hémorragies au niveau des divers organes : hématuries, épistaxis, mœlena. L'hémophilie, signalée fréquemment, n'a jamais été observée chez aucun de nos malades, dont la coagulabilité et la rétraction du caillot étaient normales.

Les phénomènes digestifs font partie des signes habituels de la maladie, mais on pourrait voir quelquefois la pharyngite ulcéreuse et le noma, complication terminale très fréquente, d'après les classiques et que nous n'avons jamais notée.

Quant à l'appendicite à leihsmania, l'observation rapportée par Hartmankeppel ne nous semble pas assez convaincante pour en faire état.

Au niveau de l'appareil respiratoire. — Nicolle signale des accès subits de dypsnée laryngée qui semblent dus à des œdèmes de la glotte, analogues aux œdèmes observés sur d'autres régions du corps.

Une complication nous a paru particulièrement fréquente : c'est la broncho-pneumonie aiguë, qui nous a enlevé trois de nos malades. Aussi considérons-nous cette manifestation pulmonaire secondaire comme la fin naturelle des enfants atteints de Kala-Azar.

Le rein n'est pas touché, mais au niveau du foie et dans les cas à évolution lente, on peut voir apparaître des cirrhoses hépatiques, réalisant plus ou moins nettement le syndrome de Banti (Lagane, 1914; Nattan-Larrier). Pendant longtemps on a opposé le syndrome de Banti et le Kala-Azar et l'on se basait, pour établir leur distinction clinique sur un certain nombre de symptômes que nous rappellerons au diagnostic différentiel. Actuellement, admettant que la maladie de Banti n'est qu'un syndrome anatomo-clinique à étiologie variable on a pu rattacher au Kala-Azar certains cas de syndrome de Banti.

Rien d'extraordinaire, surtout si l'on admet l'origine splenomégalique du syndrome de Banti à ce que la leishmaniose à évolution lente et non mortelle détermine un syndrome clinique en tout point semblable à celui décrit autrefois par l'auteur italien. Il s'agirait donc, maintenant, devant un syndrome de Banti, non plus d'éliminer le Kala-Azar, mais de savoir jusqu'à quel point celui-ci est responsable de son apparition.

VII. Les associations morbides. — Parmi celles-ci, les plus fréquentes seraient le paludisme et la tuberculose. Pour ce qui est du *Paludisme*, si la coexistence des infections est incontestable, nous ne l'avons jamais observé chez aucun de nos malades et nous ne pouvons dire, par suite, quelles modifications l'hématozoaire de Laveran peut apporter à l'évolution, la courbe thermique, à la formule

sanguine du Kala-Azar. Les travaux expérimentaux et cliniques de Rutelli sembleraient établir d'ailleurs qu'il existe une sorte de concurrence vitale entre le parasite de Leishman et le plasmodium malariœ.

Quant à la *tuberculose*, nous avons pu la mettre en évidence chez un de nos malades.

Quelle peut être l'influence réciproque des deux maladies?

D'après Fagnoli (1915), la tuberculose rendrait l'organisme plus sensible que normalement à l'infection leishmanienne. Un de nos malades (obs. v) présentait une cuti et une intra dermo-réaction positive à la tuberculine. Mais il ne s'agissait pas de bacillose évolutive.

De plus, il nous semble difficile, à cause du jeune âge du malade, de dire lequel du Kala-Azar ou de la tuberculose avait pris pied en premier lieu dans l'organisme du malade. Aussi concluons-nous seulement pour l'instant à une action obscure et douteuse du Kala-Azar sur l'évolution de la baccillose.

A signaler l'association de la leishmaniose avec la *fièvre de Malte* et la *fièvre typhoïde* que, pour notre part, nous n'avons jamais observée.

Les *maladies intercurrentes* pourraient, pour certains auteurs, améliorer le Kala-Azar. A la suite de certaines d'entre elles on aurait vu diminuer la rate, la leucopénie devenir moins nette et la polynucléose remplacer la mononucléose. Nous avons emporté de l'étude de nos cinq cas une impression nettement défavorable sur l'influence de ces affections intercurrentes.

VIII Les formes cliniques

En dehors des formes basées sur l'évolution, il s'agit plutôt de cadres artificiels, car le tableau clinique ne présente que peu de variations. En effet, les observations que nous rapportons paraissent à peu près calquées les unes sur les autres. C'est ainsi, cependant que l'on a pu décrire

Des formes suivant la prédominance d'un symptome:

Formes hémorragiques: (Longo), formes diarrhéïques, formes méningitiques, etc...

Des formes suivant l'age, qui sont légitimées par l'existence de cas chez l'adulte, mais il est vrai identiques au point de vue clinique à ceux de l'enfance. D'ailleurs le Kala-Azar de l'adulte est, pour Laveran, identique au Kala-Azar infantile, mais son opinion n'est pas admise par tous.

Formes suivant l'évolution: parmi lesquelles Jemma a distingué les types suivants: une *forme aiguë* très rare, durant de 45 à 50 jours, qui se présente comme une anémie pernicieuse à marche fatale.

Une forme subaiguë, la plus fréquente, qui fut prise pour type descriptif; elle dure en moyenne de six mois à un an et demi et aboutit à la mort, en général, soit par cachexie, soit par complication.

Une forme chronique, à marche lente, avec périodes de rémission, durant de deux à trois ans et pouvant aboutir à la guérison.

DIAGNOSTIC

1° Diagnostic positif

Cliniquement, un syndrome caractérisé par les signes cardinaux décrits plus haut : d'abord et surtout, rate énorme, gros foie ; température irrégulière, résistant à la quinine ; anémie marquée, avec leucopénie et mononucléose, amaigrissement et évolution lente doivent faire songer au Kala-Azar d'une façon réflexe. Se rappeler surtout que dans nos climats toute rate infantile ne sera pas, ainsi que le disait encore récemment Marfan, forcément symptomatique de syphilis ou de tuberculose. Il faudra, désormais, devant une splénomégalie, songer à son origine leishmanienne.

La preuve parasitologique doit cependant être cherchée et seule la présence des corps de Leihsman dans la rate le foie ou la moelle osseuse peut permettre d'affirmer le diagnostic. Il existe en effet en particulier en Tunisie (Nicolle) des cas cliniquements identiques et d'origine encore inconnue chez lesquels la ponction de la rate reste toujours négative.

La ponction de la rate est de tous les procédés employés le plus constant dans ses résultats. Après immobilisation du sujet et en tachant de fixer la rate, on ponctionnera vers

le centre de la tumeur splénique avec une aiguille fine et neuve adaptée à une seringue de 2 centimètres cubes.

L'aspiration ne ramène rien ou simplement un peu de sang; mais l'aiguille ramène de la pulpe splénique qui va servir à faire des étalements et des cultures sur milieu N. N. N.

Après la ponction le sujet restera au repos muni d'un bandage de corps serré. S'il y a tendance aux hémorragies on lui administrera du chlorure de calcium en potion. Pratiquée avec ces précautions la ponction de la rate ne détermine aucun accident immédiat ni éloigné et constitue le procédé de choix dans la recherche des leishmanies.

En effet, à l'autopsie de notre cas (obs. I) nous trouvâmes une ecchymose légère de la rate au niveau du point de ponction. Chez le cas n° IV, où les ponctions furent multiples, il existait une petite hémorragie sous capsulaire sans importance.

Sur les frottis on rencontre, en effet, de très nombreux parasites, soit libres, soit réunis par amas dans des gangues, soit rarement contenus dans de grands mononucléaires, car sur les frottis, sur le vivant, l'étalement fait éclater les cellules et libère les leishmania.

Laveran et, dans un de nos cas, Morin et Pringault, pensent en avoir vu dans l'intérieur des hématies.

Les cultures seront surtout utiles en montrant au bout de cinq ou six jours le développement de formes flagellées lorsque les étalements n'ont pas décélé de parasites, soit qu'il s'agisse de cas en voie de guérison, soit que l'aspiration ait ramené une grande quantité de sang qui dilue la pulpe splénique et rend les recherches infructueuses. On utilisera les milieux N. N. N. (Novy, Mac-Neac, Nicolle) en évitant les souillures qui détruiraient la vitalité des

cultures. Ainsi l'on pourra observer les parasites aux divers stades de leur développement.

La ponction du foie donne des résultats moins sûrs, car les parasites y sont plus rares et les cultures sont ici plus utiles pour déceler les leishmania.

L'examen de la moelle osseuse donne d'excellents résultats mais rencontre des difficultés pratiques de réalisation qui lui font préférer la ponction splénique.

La ponction ou l'extirpation des ganglions cervicaux, outre l'intervention qu'elle nécessite, est un moyen infidèle, car les ganglions ne sont pas toujours parasites.

La recherche dans le sang périphérique n'est qu'un pis aller, alors que les procédés précédents sont irréalisables. Même en recherchant les parasites dans les leucocytes au niveau de « la queue » de l'étalement, ou mieux, en séparant les leucocytes par centrifugation du sang citraté, on n'arrive que rarement à trouver les leihsmania chez des sujets dont la réalité du Kala-Azar est démontré pourtant par la ponction splénique.

Au demeurant, est-il préférable d'ensemencer le sang plutôt que de faire des colorations directes?

Les procédés indirects. — En raison, peut-être, de l'absence de toxines, dues aux leihsmania, les procédés basés sur la présence de substances agglutinantes ou d'anticorps n'ont pas fourni de résultats encourageants.

La séro agglutination, aussi bien chez les chiens infectés que chez les enfants (Nicolle) a donné lieu à des constatations contradictoires. De plus, dans les cas positifs, le taux de l'agglutination n'a jamais dépassé 1/50, ce qui rend le procédé inutilisable en pratique.

La déviation du complément n'est pas plus sûre et utilisable que la précédente, car elle ne semble pas spécifique.

2° Le diagnostic différentiel

Il faut l'envisager au début et à la période d'état de la maladie.

a) Au début, le Kala-Azar peut revêtir des aspect cliniques polymorphes. C'est ainsi qu'il peut prendre le masque clinique de la *fièvre typhoïde* ou de la *dysenterie*, en raison des phénomènes fébriles et gastro-intestinaux qui marquent si souvent le début de l'affection.

De même l'existence d'une fièvre irrégulière peut faire songer à la *mélitococcie* ou à la *tuberculose*.

En réalité, en dehors de la constatation d'une splénomégalie le diagnostic errera le plus souvent. Mais dès que celle-ci devient nettement perceptible et lorsque aucune cause nette de cette hypertrophie splénique ne pourra être invoquée, la ponction de la rate devra être pratiquée précocement et pourra ainsi, mieux que les divers autres examens de laboratoire (séro-diagnostic, examen des selles) redresser le diagnostic et permettre de mettre en œuvre le plus précocement possible une thérapeutique qui sera ainsi d'autant plus efficace et une prophylaxie sérieuse.

b) A la période d'état. Le diagnostic s'impose semble-t-il, à la période d'état de la maladie, en présence des signes cliniques indiqués. Il est possible, cependant, de commettre un certain nombre d'erreurs.

Nous éliminerons rapidement les deux erreurs les plus fréquemment commises, quoique les mieux connues: le paludisme et l'anémie pseudo-leucémique, et nous insisterons sur d'autres diagnostics moins souvent portés à tort.

Le paludisme infantile a des caractères communs avec le Kala-Azar; grosse rate, température évoluant par accès, anémie et parfois cachexie avec hydropisie. Cependant le Kala-Azar s'en distingue nettement par le plus grand volume de sa rate, la température évoluant de façon irrégulière avec plusieurs maxima par jour, sur laquelle la quinine n'a pas de prise et que l'antimoine modifie quelquefois; de plus, pas d'accès ayant un rythme régulier dans le Kala-Azar.

L'anémie est plus forte dans le Kala-Azar et le facies est ici pâle et non terreux, comme dans le paludisme.

Les modifications des hématies seraient plus importantes dans le paludisme que dans le Kala-Azar. L'hématozoaire ne se rencontre pas dans le sang dans le Kala-Azar, alors qu'on rencontre toujours des corps de leishman dans les frottis de rate.

L'anémie pseudo-leucémique réalise aussi une splénomégalie avec anémie. Mais ici on rencontre de la leucocytose au lieu de la leucopénie du Kala-Azar et la réaction médullaire osseuse (hématies nucléées, éosinophilie légère) est nette, alors qu'elle est inexistante dans le Kala-Azar.

La fièvre est ici absente et la ponction de la rate est négative.

Il faut, d'ailleurs, reconnaître que pour certains auteurs ce syndrome relève souvent de la syphilis.

La tuberculose infantile peut aussi donner naissance au syndrome: pâleur, grosse rate, fièvre irrégulière et presque continue. Mais ici l'évolution est plus rapide, la température peut osciller mais ne présente pas des irrégularités aussi marquées. La cuti et l'intra-dermo réaction à la tuberculine sont positives. La radiographie révèle parfois des lésions pulmonaires et très souvent des signes ganglionnaires. Enfin, la notion des antécédents familiaux,

et surtout la recherche des leishmania qui reste négative, fait éliminer le Kala-Azar.

Le syndrome de banti, avec sa splénomégalie, son anémie et l'apparition tardive d'une cirrhose hépatique peut aussi donner le change. Mais il s'agit ici d'une affection de l'adulte plutôt, la splénomégalie est moindre que dans le Kala-Azar, ainsi que l'anémie qui peut, d'ailleurs, s'accompagner d'un peu d'ictère. Le foie, après une période hypertrophique, va s'atrophier, alors qu'il reste gros dans le Kala-Aazar.

L'ascite est fréquente et importante ici, alors qu'elle est rare dans le Kala-Azar, et l'on ne trouve pas de corps de leishman. Enfin, l'évolution du Banti est plus lente, est plus rarement mortelle. Il convient de faire remarquer que pour certains auteurs le Kala-Azar aurait pu (Lagane), dans des cas à évolution lente, réaliser le syndrome de Banti. Il s'agirait donc désormais, non plus d'un diagnostic différentiel, mais d'un véritable diagnostic etiologique, qui fixerait dans quelle mesure le Kala-Azar peut contribuer. à créer le syndrome de Banti.

La tuberculose péritonéale a pu simuler le gros ventre du Kala-Azar. A première vue, il existe, en effet, une identité presque parfaite entre l'aspect des deux malades à thorax étroit, surmontant un abdomen énorme et parcouru par une circulation collatérale, tous les deux fébriles et anémiques.

Mais en dehors même de la recherche des leishmania et des cutis la palpation de l'abdomen suffit à montrer que la rate n'est pas grosse ou n'atteint jamais le volume des rates du Kala-Azar. Si parfois des placards péritonéaux peuvent simuler une tumeur splénique, la présence d'autres masses semblables permettra le diagnostic. L'ascite serait en faveur de la bacillose.

La syphilis splénique peut donner lieu à des splénomégalies avec hypertrophies hépatiques et ganglionnaires. Mais la constatation des stigmates spécifiques, la notion des antécédents familiaux, la réaction de Wassermann, la recherche des leishmania, l'action du traitement, suffisent à éviter l'erreur.

Les leucémies myéloides peuvent être également confondues, mais à part les cas aigus l'absence de température, la formule sanguine spéciale, l'absence de leishmania ne laissent ausun doute.

Signalons, en passant, la grosse rate et le gros ventre *du rachitisme grave* et disons enfin qu'il existe dans la région méditerranéenne des *anémies fébriles de causes encore inconnues* et qui présentent, avec le Kala-Azar, des ressemblances cliniques troublantes. Pour certains auteurs il s'agirait d'affections distinctes du Kala-Azar, mais Nicolle, bien que l'on n'ait jamais constaté dans des cas de ce genre des parasites identifiables aux leishmania, pense qu'il s'agit de cas de Kala-Azar guéris, chez lesquels on ne peut plus retrouver le parasite pathogène.

Aussi semble-il que l'on doive désormais réduire le nombre des anémies cryptogénétiques pour en faire rentrer un certain nombre dans le cadre du Kala-Azar infantile. Ceci expliquerait peut-être pourquoi le Kala-Azar autochtone, qui n'est vraisemblablement pas une nouveauté, a été longtemps méconnu sur le littoral méditerranéen.

C'est pourquoi, au terme de cette étude diagnostique du Kala-Azar devons-nous dire encore que la constatation de toute splénomégalie infantile, dont l'explication ne paraît pas satisfaisante, appelle la recherche du parasite du Kala-Azar *par la ponction de la rate,* procédé de choix.

3° A quelle variété de Kala-Azar a-t-on affaire?

S'agit-il de Kala-Azar infantile ou de Kala-Azar indou?

En général, on admet l'équation suivante: affection infantile=Kala-Azar méditerranéen et affection de l'adulte= Kala-Azar tropical. Mais, nous l'avons vu, le Kala-Azar tropical peut frapper les enfants, et la leishmaniose infantile peut, dans certains cas rares, il est vrai, s'étendre à l'adulte.

En réalité, la véritable question qui se pose ici, avant tout, est de savoir si le Kala-Azar méditerranéen et le Kala-Azar indou constituent une seule et même maladie à répartition et à électivité différentes ou bien sont deux affections cliniquement semblables, mais parasitologiquement distinctes.

Contre l'identité des deux affections, on a mis en avant les faits suivants:

Nicolle fait remarquer que tous les cas de Kala-Azar tunisien ont atteint des enfants alors que le Kala-Azar tropical, quoique touchant tous les âges, frappe surtout les adultes.

La leishmaniose canine se retrouve partout où sévit le Kala-Azar infantile et semble due au même germe que celui-ci, mais n'a jamais pu être rencontrée dans les régions d'élection du Kala-Azar indou (Brumpt).

Pour l'identité des deux Kala-Azar on fait valoir les arguments suivants: au point de vue clinique les maladies diffèrent fort peu et le Kala-Azar infantile a pu être observé rarement cependant chez l'adulte (Gabbi, Basile, Tashim).

Il est démontré que le parasite indou est morphologiquement identique au parasite tunisien aussi bien dans les frottis que dans les cultures. Ils poussent d'ailleurs sur les mêmes milieux.

L'inoculation au chien du Kala-Azar indou a pu être réalisée à plusieurs reprises.

Enfin, en 1914, Laveran a prouvé qu'un macacus cynomolgus, immunisé pour le Kala-Azar méditerranéen, se montre réfractaire au Kala-Azar indou, alors qu'un autre singe, témoin inoculé dans les mêmes conditions, contracte une maladie mortelle.

Ainsi, toutes les objections contre l'identité des deux Kala-Azar tombent successivement; seul résiste l'argument de l'âge des malades: âge adulte pour le Kala-Azar tropical, enfance pour le Kala-Azar tunisien.

A l'heure actuelle, si cette question nous semble impossible à résoudre scientifiquement, nous pensons que les conditions étiologiques (infection canine plus probable dans le Kala-Azar méditerranéen, infection par les insectes hématophages plus vraisemblable dans le Kala-Azar indou, promiscuité, rôle du climat, etc.), peuvent expliquer cette électivité du Kala-Azar méditerranéen à frapper le jeune âge.

Aussi, concluerons-nous, pour l'heure, *à l'identité des deux affections.*

PRONOSTIC

Le Kala-Azar infantile est UNE MALADIE GRAVE ET TRÈS SOUVENT MORTELLE. Elle était regardée jusqu'à présent comme une maladie à peu près fatale.

Il est incontestable que les cas observés ont été presque tous terminés par la mort; trois de nos malades ont succombé, mais il s'agissait dans tous ces exemples de cas très évolués et il existe, conformément à ce qui se passe dans la leishmaniose canine, très probablement de nombreux cas subaigus au légers qui ne sont pas diagnostiqués ou ne sont même pas vus par le médecin, en raison de leur évolution favorable spontanée.

D'ailleurs, on connaît des cas de guérison indiscutable, chez des enfants ayant été parasités authentiquement par les leishmanias.

Enfin, depuis que l'arsenal thérapeutique a trouvé dans les sels d'antimoine une nouvelle arme, on a pu, dans quelques cas, modifier dans un bon sens la marche de la maladie.

Aussi le Kala-Azar, maladie mortelle, peut être considéré comme une affection spontanément curable dans certains cas bénins, thérapeutiquement guérissable, parfois même dans les cas les plus sérieux.

Quels sont les signes qui pourraient nous permettre de prévoir l'évolution de la maladie dans un sens ou dans l'autre?

Le pronostic sera d'autant plus grave qu'il s'agit d'enfants plusjeunes (au dessous de un an l'arrêt de mort est fatal et la maladie brève), que le traitement spécifique est plus tardivement employé et le traitement adjuvant négligé.

La diminution rapide du poids du malade, la pâleur verdâtre, les œdèmes, la diminution du volume de la rate coïncidant avec une hypothermie brusque sont des signes terminaux.

La guérison pourra se reconnaître et se prévoir parfois aux signes suivants: la température baisse, les intermittences s'espacent de plus en plus pour disparaître tout à fait, mais lentement. Le poids du malade augmente et sa formule sanguine se restaure. Mais la diminution de la rate coïncidant avec la chute durable de la température depuis deux mois et la disparition des parasites de la rate constituent les meilleurs signes de la guérison véritable.

Signalons que cette guérison naturelle ou thérapeutique est probablement due à une réaction d'immunité, ainsi que le prouve la réaction de déviation du complèment, qui, de négative, devient positive au moment de l'amélioration (Caronia).

Rappelons, enfin, l'action favorable parfois de certaines affections intercurrentes, septiques, et faisons remarquer que *la précocité du traitement* nous a paru un des facteurs les plus importants de réussite thérapeutique.

Les résultats discordants que le traitement stibié a donnés ne tiennent peut-être qu'à des différences dans le début des maladies observées.

Malgré les possibilités plus grandes de guérison que nous laisse entrevoir la thérapeutique moderne, le Kala-Azar reste une *maladie suffisamment grave* pour que la prophylaxie doive encore constituer la meilleure défense contre la leishmaniose infantile.

ETIOLOGIE

L'étiologie du Kala-Azar ne se résume pas dans l'étude du *parasite spécifique*.

Un certain nombre *de causes prédisposantes* jouent un rôle appréciable dans la dissémination de l'affection, mais c'est le mode de *propagation* de la maladie qui constitue le point le plus important à étudier.

a) Fréquence et répartition du Kala-Azar méditerranéen. — Le nombre des cas connus de Kala-Azar s'accroît de jour en jour, ainsi que le prouvent les diverses statistiques (Gabbi, Nicolle, d'Astros), et encore faut-il remarquer qu'en raison du nombre des cas méconnus, elles doivent être nettement inférieures à la réalité.

Le Kala-Azar, dont le berceau semble avoir été en Tunisie, en Sicile, dans les îles l'archipel grec, s'est étendu à toute l'Italie, à l'Algérie, à Malte, à l'Espagne, au Portugal, au Maroc et à la Grèce entière.

Il vient d'être signalé en Sardaigne (Luridania, 1922), il n'a pas encore été signalé en Corse, bien qu'il doive probablement y exister, les conditions favorables s'y trouvant souvent réunies.

Enfin, le littoral méditerranéen français vient d'être envahi et nous en rapportons cinq cas autochtones en six mois.

b) Les causes prédisposantes. — *L'âge* joue un rôle prépondérant.

Il a servi non seulement à désigner la maladie, mais constitue plus que jamais l'unique caractère différenciel avec le Kala-Azar indou.

En effet, le Kala-Azar frappe surtout les enfants, surtout entre 1 et 3 ans (Nicolle) et en Tunisie n'a jamais été vu au-dessous de 6 mois et au-delà de 10 ans.

En Italie on connaît cinq cas de Kala-Azar de l'adulte (Gabbi), alors qu'il y en aurait de nombreux à Malte (Basset-Smith). Un cas autochtone chez une femme de 32 ans vient d'être signalé en 1923 par Terrieu et Bizard. Toutes nos observations ont trait à des enfants de deux à trois ans, un seul avait six ans.

Le sexe masculin, d'après les stastistiques, semble touché plus fréquemment dans la proportion de deux garçons pour une fille (Nicolle). Nos cinq cas comprennent quatre garçons pour une fille.

La race influe peu, d'une manière directe, mais elle joue un rôle indirect.

C'est probablement par l'intermédiaire de la saleté, et à cause de la promiscuité canine, de l'encombrement dans lequel ils vivent, que les Italiens de certaines classes seraient spécialement touchés.

La profession des enfants n'est presque jamais à considérer, mais celle des parents l'est davantage.

Il s'agit, le plus souvent, des gens de la classe pauvre, de travailleurs agricoles.

L'habitat. — Le Kala-Azar serait plus fréquent à la campagne que dans les villes (Spagnolio), mais cela est douteux, car le rôle joué par les habitations sales et étroites de certaines villes où vivent les chiens en promiscuité avec les enfants et où pullulent les insectes semble indiscutable.

Le climat et les saisons. — Le Kala-Azar infantile semble aimer les *climats tempérés*. On ne le rencontre ni dans les climats froids, ni dans les climats très chauds, où sévissent surtout le Kala-Azar indien et le bouton d'Orient.

Le Kala-Azar infantile est peut-être la forme de leishmaniose des pays tempérés, alors que le Kala-Azar indou est celle des pays chauds, l'influence du climat s'exerçant alors par l'intermédiaire de modifications apportées à la morphologie ou à la virulence du parasite.

La saison la plus favorable à l'éclosion de la maladie serait le printemps, d'après Gabbi. Il est difficile de dire pour une maladie, à début insidieux, à quelle date elle naît ou évolue nettement. Constatons seulement que nos observations ont été faites toutes à la fin de l'année 1922 et au début de l'année 1923, mais rien ne nous permet d'attribuer à l'hiver ou au printemps une influence particulière.

c) Mode de contamination. — Par la grande dissémination des cas dans le temps et dans l'espace, le Kala-Azar revêt l'aspect d'une endémie remarquable, dit Laveran.

Comment peut-il se propager?

Bien que n'ayant à ce sujet que des probabilités, on a pu envisager un certain nombre de modes de contagion.

Le parasite semble venir, soit du chien, soit de l'homme. La contamination pourra s'établir de l'homme à l'homme: c'est la contagion *interhumaine*, ou du chien à l'homme: c'est la contagion *canine*.

Cette contamination a besoin d'*un vecteur* du parasite qui a paru être trouvé dans les insectes hématophages.

Enfin, la pénétration de l'organisme infecté pourrait se faire par les *voies digestives*.

Nous allons envisager, successivement, chacun de ces points.

I. *La contagion interhumaine* ne paraît pas probable, si elle existe il s'agit là de cas exceptionnels.

En effet, les faits de transmission d'enfant à enfant sont rares ; malgré le manque d'isolement des malades, et la déficience des mesures prophylactiques, on ne signale que peu de cas de contagion familiale.

A peine peut-on citer les cas de Nicolle (deux frères), de Wenyon (deux jumeaux), d'Abate (quatre enfants) et encore peut-on invoquer ici la contamination simultanée à la même source et non la contagion successive de chaque enfant par les autres. De plus, si des cas sporadiques, groupés par pure coïncidence, ont pu simuler des épidémies, il n'y en a jamais eu de véritables.

Cela nous permet de penser que si la contagion interhumaine peut exister, elle ne constitue par *le mode de propagation habituel de la maladie.*

II. *La contagion canine.* — Elle repose sur des faits mieux établis, mais n'a pu encore recevoir des preuves formelles de sa réalité.

Cette hypothèse, émise par Nicolle, qui avait remarqué la cohabitation constante des enfants atteints et des chiens infectés spontanément, est citée par Pringault, en 1914 et en 1917.

Cette question de la contagion canine comporte trois points importants. Nous étudierons, d'abord, les arguments invoqués pour et contre son existence, puis le Kala-Azar spontané du chien, enfin la leishmaniose expérimentale, questions annexes se rattachant nettement à la théorie de l'origine canine de la maladie.

1° Existe-t-elle? — A l'appui de leur théorie, *les partisans de la contagion canine* invoquent les faits ci-dessous :

d'abord, il existe chez le chien une leishmaniose spontanée, dont le parasite pathogène présente des caractères morphologiques, biologiques et culturaux, identiques à celui de la leishmaniose infantile.

En second lieu, on a pu inoculer à de jeunes chiens des cultures de L. Donovani et reproduire ainsi une affection expérimentale, analogue à la leishmaniose spontanée du chien.

De plus, le parallélisme dans la distribution géographique des deux affections semble une preuve de plus de l'identité des deux Kala-Azar canin et humain et de la possibilité de leur transmissibilité par suite. Et nous avons vu que Pringault, quatre ans à l'avance, a pu, se basant sur ce parallélisme, prévoir l'éclosion du Kala-Azar infantile sur le littoral français.

Enfin, l'apparition du Kala-Azar chez des enfants des classes pauvres, vivant dans des habitations sales, constitue une dernière preuve de l'origine canine du Kala-Azar infantile.

D'autres auteurs, tout en reconnaissant la valeur des faits invoqués *leur opposent les arguments suivants*:

S'il est exact que l'on rencontre parallèlement la leishmaniose canine et la leishmaniose infantile, la plupart des chiens ayant été en contact avec les sujets atteints n'ont pas été trouvés infectés. Il en fut ainsi chez quatre chiens examinés (observations II, III et V) et qui furent en promiscuité étroite avec nos malades. Chez eux, la ponction du foie ne révéla jamais de parasites. Enfin, le docteur Morin, chef de laboratoire, ne put jamais réussir de cultures avec des puces prélevées sur ces animaux.

Cependant, les partisans de la théorie de Nicolle font remarquer, à leur tour, qu'il s'agissait peut-être là de chiens guéris à l'époque où l'examen fut pratiqué et que,

de plus, ce ne sont pas forcément les chiens examinés, parmi les nombreux animaux parasités qui vinrent au contact des malades qui furent les véritables agents de la transmission.

De même, dans l'Inde, les chiens n'ont pas été trouvés parasités. Mais, ici, en plus des raisons sus-indiquées, on peut admettre, bien que ce ne soit pas l'opinion en faveur, que l'identité n'est pas complète entre le Kala-Azar infantile et le Kala-Azar indien.

Quant aux différences trouvées par certains auteurs, dans les phénomènes d'agglutination, présentés par les deux parasites de l'homme et du chien, il ne semble pas, étant donnés leurs résultats contradictoires, que l'on en puisse faire état à l'heure actuelle.

Enfin, le chien paraîtrait, d'après Nicolle, plus sensible au parasite humain qu'à son propre parasite. En effet, Nicolle, avec le parasite canin, n'aurait pu réussir plus de trois passages en série. Ce dernier fait, en montrant la moindre virulence du parasite canin, expliquerait peut-être les cas assez nombreux négatifs de la recherche du parasite chez les chiens ayant été en contact avec des enfants qu'ils ont vraisemblablement contaminés.

Si l'identité des deux parasites de l'enfant et du chien n'est pas absolument démontrée, elle semble *infiniment probable*. Aussi peut-on admettre que le chien constitue *le réservoir le plus important du virus leishmanien infantile*.

2° Le Kala-Azar spontané du chien tire son importance du fait que sa notion peut permettre de dépister les chiens infectés et d'exercer ainsi une prophylaxie efficace.

Cliniquement, le Kala-Azar canin décrit par Basile puis par Nicolle, se présente sous deux aspects principaux:

Une forme aiguë, frappant surtout les jeunes chiens et

caractérisée par une fièvre élevée, de la diarrhée, un amaigrissement rapide, des troubles moteurs consistant surtout en paralysie du train postérieur. Elle aboutit généralement à la mort. A signaler que dans ces cas d'infection aiguë, les parasites peuvent se trouver dans le sang circulant (Pringault).

Une forme chronique d'emblée, insidieuse et souvent ne présentant pas de signes cliniques appréciables. Dans quelques cas (Nicolle, Yakimoff), on observe de l'amaigrissement, de l'asthénie, de la chute des poils, du tremblement, de la paralysie du train postérieur, parfois même de la kératite.

L'évolution est lente et la maladie peut se terminer soit par la mort, soit par la guérison, dans les formes frustes ou après une évolution rapidement favorable.

Le diagnostic ne peut être le plus souvent fait que par l'examen des organes après la mort (foie, rate, moelle osseuse). Sur l'animal vivant on peut observer des parasites par ponction du foie, à travers le dixième espace intercostal, procédé de choix chez le chien, car la rate, chez cet animal, même grosse, est difficile à atteinte. Au besoin on aura recours aux cultures en milieu N. N. N., en partant de la moelle osseuse (San Giorgi).

3° La leishmaniose expérimentale. — Elle a été réalisée pour la première fois chez le chien par Nicolle.

Elle s'*obtient en inoculant* par la voie intra-veineuse, intra-péritonéale ou intra-hépatique, voie de choix, soit du sang splénique d'enfant infecté, soit de l'émulsion d'organes riches en parasites (rate et moelle osseuse) au chien, au singe (maccacus sinicus, Nicolle), à la souris blanche (Laveran).

Les cultures donnent en inoculation des résultats va-

riables et ne réussissent qu'employées à des doses considérables. Quant au chat, au lapin ou au cobaye, ils ne sont pas réceptifs.

L'animal de choix *est le chien jeune* (les chiens vieux étaient souvent réfractaires), auquel on inocule une émulsion de rate parasitée par injection intra-hépatique.

La maladie observée présente une période d'incubation qui paraît inférieur à 35 jours (Basile). Elle serait plus courte pour Yakimoff (mort 3 jours après l'injection). Elle varie avec la quantité, le mode d'inoculation et la virulence des parasites injectés.

Les chiens présentent une forme aiguë, durant de trois à cinq mois, avec amaigrissement, troubles moteurs, cachexie profonde et mort, ou bien une forme chronique souvent silencieuse et ayant tendance à la guérison spontanée; l'animal garde sa vivacité, son appétit et présente seulement une température irrégulière et peu élevée. Il n'y aurait pas, pour Nicole, de guérison véritable du Kala-Azar expérimental, car il a rencontré chez un chien inoculé 14 mois auparavant et dont l'aspect semblait normal, des parasites spécifiques.

On retrouve, après l'inoculation, vers le douzième ou treizième jour, dans le foie; vers le cinquante-et-unième ou le cinquante-sixième jour dans le sang périphérique les corps de leishman.

Les lésions ne diffèrent en rien de celles constatées chez l'enfant.

Chez le singe, l'inoculation est facile et la maladie reproduite a des caractères cliniques se rapprochant davantage de celle de l'homme: grosse rate, fièvre irrégulière, amaigrissement.

Enfin, la maladie a pu être transmise non seulement de

l'enfant au chien, mais du chien au chien et du chien au singe (Nicolle).

III. *Le rôle des insectes piqueurs.* — Il a été entrevu, lorsque on a constaté la présence chez de nombreux insectes de flagellés, ayant une grande ressemblance avec les leishmania et lorsque on eut réalisé chez certains vertébrés des infections proches de leishmania par l'injection ou l'inoculation de ces parasites des insectes.

Ce rôle des insectes hématophages a été admis de plus en plus, à mesure de la rencontre plus fréquente, sinon constante des leishmania dans le sang périphérique (Patton,, Bentley). Le parasite paraît d'ailleurs pénétrer par la voie sanguine et non par la voie lymphatique, car, disent Cristina et Jemma, il faut remarquer l'absence d'adénopathies régionales et la localisation prédominante des parasites au niveau de l'endothélium des capillaires sanguins.

L'accord cesse lorsque il s'agit de spécifier quel est l'insecte en cause. On a ainsi incriminé dans l'ordre: les punaises, les puces, les moustiques, les phébotomes et les mouches.

Les punaises. — Elles ont été incriminées par Rogers, Patton, dans des cas de Kala-Azar indou. Ces auteurs ont examinés différentes espèces de punaises: Cinex macrocephalus, Lygoeus militaris, Cimex lectularius, et ont trouvé dans leur tube digestif des parasites identiques aux corps de leishmann. Patton a même décrit chez la punaise l'évolution du leishmania. Donovani, du stade pré-flagellé au stade post-flagellé, et a montré que l'optimum de développement des leishmania était entre 22 et 24 °. Mais n'ayant pas retrouvé de parasites dans les glandes salivaires, il admet, pour que l'inoculation soit possible, l'hypothèse

de la régurgitation des leishmania de l'intestin au moment où les insectes suçent le sang.

Cependant, des résultats contradictoires furent fournis par Donovani, qui ne put constater le développement des corps de leismann chez des punaises nourries sur des sujets atteints de Kala-Azar; par Franchini, qui ne put arriver à infecter des Cimex lectularius avec des cultures très riches de L. Donovani. Enfin, Archibald a fait remarquer que la maladie devrait se propager plus rapidement et à plus grand nombre d'individus si un insecte aussi répandu que la punaise était le véritable vecteur de l'infection.

Les puces. — Si les punaises ont été surtout rendues responsables de la transmission du Kala-Azar indou, les puces ont été incriminées, surtout par Nicolle, comme agents transmetteurs du Kala-Azar infantile. C'est ainsi que le Pulex irritans, la puce de l'homme, et le Ctenocephalus canis, la puce du chien, ont été accusées aussi bien de la transmission du Kala-Azar du chien à l'homme que de la contagion interhumaine, ou de l'homme au chien.

C'est Basile qui, en 1909-1910, a étudié leur rôle. Ayant conclu à l'identité des deux Kala-Azar humain et canin, il avait remarqué que les seuls insectes ayant piqué des chiens à Bordonaro, étaient des puces. De suite, il chercha et trouva dans le tube digestif de ces puces des formes flagellées rappellant le leishmania Donovani. De plus, il réussit à infecter de jeunes chiens indemnes en les faisant piquer par des puces nourries au préalable sur des chiens parasités.

Ces expériences, reproduites par Laveran, chez la souris, confirmées par San Giorgi et par Ed. et Et. Sergent (1912), ont été mise en doute par des faits contradictoires de Gabbi, Franchini et Marsaglia (1912). Aussi des re-

cherches nouvelles étaient-elles nécessaires pour élucider la question, d'autant plus qu'il paraît y avoir dans le tube digestif des puces des flagellés autres que les leishmania Donovani. Nicolle (1923) et Anderson viennent de démontrer, en effet, que les puces ne semblent pas propager le Kala-Azar.

Les moustiques. — Se basant sur ce que le Kala-Azar sévit dans des contrées où le paludisme est endémique, Franchini a pensé que les anophèles transmettaient les deux maladies.

Il a constaté, après leur avoir fait piquer des sujets atteints de Kala-Azar, que les leishmania pouvaient vivre dans le tube digestif des anophèles maculipennis; de même, après leur avoir fait sucer du liquide de cultures riches. Il a, de plus, retrouvé dans leur tube digestif des flagellés du genre herpetomonas qui sont leurs parasites naturels.

Mais la question de la transmission du moustique à l'homme n'a pu être résolue. Que la contamination se fasse par l'intermédiaire des parasites contenus dans la trompe ou dans les fèces des moustiques, Patton n'a pu infecter des moustiques en leur faisant piquer des malades dont le sang contenait des leishmania. De plus, les malades inoculés n'ont jamais eu trace d'infection.

Les phlébotomes, de même que les *poux de tête ou de corps,* peuvent présenter des flagellés, mais jamais de leishmania dans leur tube digestif et par suite ne jouent aucun rôle transmetteur (Mackie, 1914).

Les mouches. — Elles jouent, d'après Manson, un rôle dans la propagation du Kala-Azar indou et du bouton d'Orient, car elles véhiculent les parasites venant des ulcé-

rations cutanées ; mais elle ne peuvent, à propos du Kala-Azar infantile, être rendues responsables, les lésions de la peau étant ici nulles et, d'autre part, les corps de leishman dégénérant rapidement dans le tube digestif des mouches (Manson et Patton).

En somme, si les insectes hématophages sont fréquemment parasités par des flagellés, il ne s'agit pas toujours de leishmania Donovani. D'ailleurs, les expériences négatives ou inconstantes ne nous *permettent pas de considérer les insectes comme les propagateurs obligés du Kala-Azar.* Cependant, certains faits positifs de transmission par les puces et les punaises demanderaient des expériences de vérification.

IV. *La pénétration par la voie digestive.* — L'absence de parasites dans le sang périphérique, les troubles gastro-intestinaux que l'on observe pendant la maladie, les lésions digestives avec présence de leishmania (Christophers) ont fait penser (Manson et Law), que les parasites éliminés par les fèces pourraient souiller l'eau de boisson et certains aliments, et par là jouer un rôle dans la propagation du Kala-Azar. Or, la présence des leishmania dans le tube digestif (Stratham), dans la salive (Patton), le mucus intestinal (Rogers), les selles, est bien moins fréquente qu'on ne le faisait penser (Cutien).

D'autre part, l'ingestion (Mackie) par des chiens et des singes de mucus intestinal, de rates, de fèces contenant des leishmania, n'ont pas réussi à infecter ces animaux.

Tous ces faits font *mettre en doute la réalité* de la contamination par les voies digestives.

On a supposé que l'on peut s'infecter par l'ingestion de *déjections fraîches de puces,* punaises, moustiques, contenant des parasites pathogènes (Brumpt, 1913). Pour cet

auteur, d'ailleurs, alors que le Kala-Azar indou serait dû à l'ingestion de déjections de punaises, le Kala-Azar méditerranéen serait dû à l'ingestion de celles de puces. C'est peut-être parce qu'ils se lèchent et mangent des puces et avalent aussi leurs déjections que les chiens s'infectent facilement.

La voie digestive, en définitive, semble un mode de contamination dont la fréquence chez l'homme n'est pas bien démontrée, mais qui paraîtrait chez le chien être plus fréquent et plus important.

En résumé, de l'étude de ces différents moyens de propagation de la maladie ne résulte aucune preuve absolue en faveur de l'une d'elle. Cependant, un certain nombre de points nous paraissent suffisamment établis.

Il est incontestable que les *deux réservoirs* de virus importants sont dans la région méditerranéenne: le chien d'abord et l'homme ensuite. C'est dans ces deux espèces que le parasite se maintient et se développe. De là grâce à des vecteurs divers il va pouvoir essaimer dans tous les sens.

Quels sont ces vecteurs des parasites entre le chien ou l'homme et l'enfant ou le chien même? Les moustiques, les phlébotomes, les mouches et les poux ne semblent jamais jouer ce rôle d'agent de transmission. Restent les puces et les punaises qui semblent bien être le véhicule le plus important.

Comment l'enfant s'infecte-t-il? — La piqûre par les insectes ne paraît pas réaliser la contamination, car la diffusion de la maladie serait beaucoup plus grande que nous ne le constatons. Il semble, ici, qu'il faille faire intervenir, ainsi que le fait remarquer Laveran, des conditions assez complexes de contamination, qui rendent assez

bien compte de la rareté du Kala-Azar dans son ensemble et des échecs des expériences de transmission incapables de réaliser cette complexité des circonstances naturelles de l'infection.

Il faut donc admettre que l'introduction par la voie digestive est la plus probable, mais nécessitant l'ingestion de fèces récentes et qui aboutiraient rapidement à des surfaces épithéliales dénudées et par conséquent réceptives au virus.

Ceci expliquerait aussi le rôle joué par le chien, par les punaises, l'influence d'une hygiène défectueuse et de la promiscuité canine et humaine, et peut-être, dans une certaine mesure, la fréquence élective du Kala-Azar chez les jeunes enfants si souvent atteints d'ulcérations cutanées, digestives et qui portent à la bouche toutes sortes d'objets plus ou moins souillés.

Ainsi, le Kala-Azar infantile, affection dont les deux réservoirs européens les plus importants sont le chien, puis l'homme, semble se transmettre d'un hôte à l'autre, par l'*intermédiaire des puces ou des punaises,* et pénétrer chez l'enfant par *la voie digestive,* les parasites étant contenus surtout dans les déjections des insectes.

PARASITOLOGIE

Le leishmania Donovani ou L. Infantum (Nicolle) se présente sous les mêmes aspects que le leishmania canis, mais sa morphologie diffère sur les frottis et dans les cultures. Nous allons brièvement rappeler ses principaux caractères :

I. Sur les frottis ou dans les tissus il se présente sous *l'aspect de petits corps ovalaires* ou arrondis, de 3 à 4 μ de long sur 2 à 3 μ de large.

Nous avons employé, pour *les colorer,* le Giemsa et surtout le May-Grünwald-Giemsa. Sans fixer les frottis, verser du M.-G.-G. avec une pipette neuve sur les lames, de façon à les recouvrir entièrement. Mettre à l'abri, sous une boîte de Petri, afin d'éviter l'évaporation et la précipitation du colorant.

Colorer deux à trois minutes, laver à l'eau rigoureusement neutre, immerger la face à colorer en bas, dans une boîte de Petri contenant 0,5 de Giemsa pour 10 centimètres cubes d'eau neutre. Fermer la boîte et colorer 10 à 12 minutes.

Laver à l'eau neutre, sécher et examiner à l'immersion.

Ainsi colorés par le Giemsa ou mieux par le M.-G.-G., on distingue un *protoplasma homogène,* sans vacuoles ni granulations, teinté en bleu pâle et entouré d'une mince membrane d'enveloppe.

Il renferme un *noyau ou macronucléus* rond ou légèrement ovalaire, de 1 μ 5 à 2 μ 5, médian ou accolé à l'un des bords ou occupant la grosse extrémité d'un parasite ovalaire. Il est coloré en violet clair et il contient en face du noyau, coloré en violet foncé, *un centrosome ou micronucléus* en point ou en bâtonnet, parallèle ou perpendiculaire au grand axe du protozoaire. Assez rarement on a rencontré des rhizoplastes ou courts flagelles s'implantant sur le centrosome mais ne dépassant jamais la membrane d'enveloppe.

Sur les coupes d'organes. — Les parasites sont moins nets et ratatinés par les liquides fixateurs, mais la topographie de la parasitation peut être appréciée de façon plus précise.

Sur les frottis, au point de vue topographique, ils peuvent être : *soit libres* absolument, tantôt entourés d'une auréole bleu pâle assez vague et qui peut être d'origine leucocytaire ; *soit intra-cellulaires.* Pour cela, il faut faire des frottis post mortem par *apposition,* par tamponnement de la pulpe splénique sur la lame, car, autrement, l'étalement ferait éclater les cellules, libérant alors les parasites.

Le plus souvent, ils sont à l'intérieur de grands mononucléaires, pouvant renfermer jusqu'à 50 ou 80 parasites. Ces cellules, dont le noyau reste intact, peuvent éclater et donner naissance à des formes libres ou à certaines gangues. Les polynucléaires contiennent rarement des parasites.

Soit dans des gangues nettes englobant alors les parasites en des sortes de rosettes, faisant penser à celles du paludisme, soit dans des gangues vagues, de substance mal définie et à contours irréguliers.

Dans le suc splénique on aurait observé des formes de division longitudinale.

Donovani a signalé des parasites inclus dans des hématies, mais Nicolle croit qu'il s'agit de simple acollement ou de confusion avec des débris leucocytaires.

Les parasites sur le vivant présentent rarement des formes de dégénérescence, sauf dans certains cas graves, mais on en rencontre assez souvent sur le cadavre après quelques heures (vacuolisation du protoplasme, lyse du noyau).

II. Dans les cultures on rencontre des formes de division et des formes adultes.

Elles se font *sur milieu Novy Mac Neal,* modifié par Nicolle, dit milieu N. N. N.

Gélose : 14 grammes (laisser macérer pour purifier) ; sel marin, 5 grammes ; eau, 900 centimètres cubes. Répartir en tubes et stériliser, puis fondre et ajouter un cinquième de sang de lapin. Laisser à l'étude, à 35°, jusqu'à formation de l'eau de condensation. Ensemencer aseptiquement cette eau de condensation et porter à l'étuve, à 18-22° ; à 37° les cultures meurent rapidement. Le docteur Morin, chef de laboratoire, a obtenu des cultures avec le suc de ponction de la rate du cas numéro 4 ; elles ont poussé rapidement et ont pu être présentées à la Société de Pathologie exotique, mais des souillures nuisirent à leur développement et elles moururent bientôt.

Les cultures commencent à se développer vers le quatrième ou le cinquième jour ; elles atteignent leur maximum de développement du septième au quinzième jour, continuent à s'enrichir jusqu'au trentième jour et gardent leur vitalité jusqu'au soixantième jour si l'on empêche l'évaporation. Mais, normalement, vers le trentième jour, leur vitalité diminue (formes immobiles) et ne dépasse pas un

mois et demi. Aussi les repiquages doivent-ils être fait tous les quinze à vingt jours, en tâchant d'éviter la moindre souillure, car la plus légère impureté détruit les parasites qui ne résistent pas à la symbiose avec d'autres germes. Moyennant ces précautions on peut les conserver indéfiniment.

L'élément le plus jeune observé en culture est presque identique aux formes observées dans l'organisme, mais son volume est double ou triple.

A un stade plus avancé, il s'allonge, devient pyriforme et l'on voit un flagelle en rapport avec le centrosome apparaître d'abord court et endo-parasitaire, mais se développant rapidement, de sorte que dans les cultures ce sont des formes aflagellées ou des formes adultes à flagelle, tout à fait développé que l'on observe le plus souvent.

A l'état adulte, le parasite a l'aspect d'un flagellé typique. Très long et très étroit, il est pointu du côté opposé au flagelle et mesure de 8 à 24 μ de long sur 3 à 5 μ de large.

Le flagelle a une longueur égale ou supérieure à celle du corps. Le noyau, situé du côté opposé au flagelle, est coloré en violet pâle, le centrosome, toujours en bâtonnet, est du côté du flagelle et coloré en rouge vif. Le protoplasma est teinté en bleu violacé.

Les organismes sont mobiles, mais se déplacent peu rapidement, ils oscillent parfois simplement sur place ou progressent le flagelle en avant, ondulant vivement à la façon d'un serpent, le corps suivant par saccades.

Sur les cultures d'une dizaine de jours les parasites se groupent en rosaces, s'accolant par leurs extrémités flagellées. Nous avons observé de telles rosaces très caractéristiques (cas n° 4). Dans les cultures âgées, les parasites perdent leur mobilité. On ne leur a jamais vu de membrane ondulante.

La division longitudinale est leur unique mode de multiplication mais se rencontre surtout chez les formes jeunes et rarement chez les formes adultes.

Les formes sexuées ou les figures de conjugaison signalées par certains auteurs semblent être des erreurs d'interprétation.

Quelle place occupent les corps de Leishman dans la classe des protozoaires?

Si Ross en fait un genre nouveau, Laveran et Mesnil les classent parmi les piroplasmes, tandis que Jemma les rapproche des hémogrégarines. Leshman les range parmi les herpetomanas et Nicolle, enfin, parmi les flagellés.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Nous envisagerons séparément les lésions de la leishmaniose humaine et celles produites par le Kala-Azar chez les divers animaux réceptifs.

I. La leismaniose infantile

Les lésions du Kala-Azar infantile sont surtout développées au niveau des organes hématopoiétiques (rate, foie, ganglions, moelle osseuse), régions de choix pour le développement des parasites. De plus, il peut exister au niveau d'autres organes des lésions moins constantes et moins caractéristiques de la maladie.

Microscopiquement, ces lésions apparaissent déterminées par l'accumulation des parasites. On peut penser que ceux-ci pénètrent avec le sang dans les viscères, s'y multiplient rapidement, seraient ensuite phagocytés en partie par l'endothelium des capillaires sanguins, puis éliminés surtout au niveau des reins.

Pour chacun de ces organes, nous exposerons d'abord les données classiques et nous dirons ensuite en quoi elles diffèrent des constatations anatomo-pathologiques faites chez nos malades.

La rate. — 1° *Macroscopiquement.* — Elle est énorme, atteignant 18 à 20 centimètres dans ses grandes dimen-

sions. La rate de notre malade numéro v atteignait 21 cm. de hauteur et 16 dans sa plus grande largeur. Son poids peut dépasser 400 grammes chez l'adulte. De consistance ferme, elle ne crie pas à la coupe, comme les rates scléreuses. Elle garde sa forme hors de l'abdomen.

Sa résistance, assez faible à la rupture, est suffisante pour qu'une ponction pratiquée avec les précautions que nous avons indiquées ne soit pas dangereuse.

Sa coloration est rouge, violacée et non brun ardoisé, comme les rates palustres, dont la teinte est due à l'infiltration pigmentaire.

Sur les coupes, les corpuscules de Malpighi sont parfois hypertrophiés, tantôt peu visibles.

La capsule est parfois épaisse et le siège de périsplénite.

2° *Microscopiquement.* — Pour Jemma, les follicules clos subiraient des altérations dégénératives et atrophiques. Il y aurait congestion de la pulpe rouge, avec réaction des endothéliums vasculaires.

Le système lacunaire serait ectasié et l'endothélium de revêtement riche en parasites.

Pour Lagane et Pettit, les corpuscules de Malpighi trancheraient peu sur la coupe; la pulpe est très congestionnée. Il existe une réaction fibro-plastique, accusée au niveau des cellules du reticulum. La capsule et les septa ne semblent que peu épaissis.

Pour le *professeur Mattei* on constaterait: à un faible grossissement un épaississement de la capsule et des travées conjonctives intra-spléniques. Pas d'hyperplasie marquée de la pulpe blanche et pas de congestion de la pulpe rouge. Cependant, quelques foyers hémorragiques sous- capsulaires ont été observés (cas numéro IV).

A un fort grossissement on a: une augmentation de volume *de la charpente conjonctive,* due autant et et même plus à l'œdème des éléments conjonctifs qu'à la multiplication nette des éléments fibrillaires, le tout « constituant une véritable sclérose de l'organe » (prof. Mattei). De même, à la périphérie des corpuscules de Malpighi, les éléments conjonctifs lamelleux qui contribuent à les former sont épaissis en un manchon véritable, engaînant le système corpusculaire (artérioles et amas lymphoïdes péri-vasculaires).

Au contraire, les fins éléments conjonctifs qui constituent la limitante des sinus ne présentent que peu de signes d'hyperplasie inflammatoire.

La pulpe rouge, contrairement aux faits de Visentini, Lagane, Jemma, Pettit, ne serait pas, d'après les examens du professeur Mattei, le siège d'une congestion marquée.

Les sinus sont vides de sang et présentent une réaction hyperplasique marquée des endothélium vasculaires qui peut revêtir deux aspects différents:

Aspect clair et réticulé où la lumière du sinus est nette. Aspect atypique où des amas cellulaires pleins, composés de quelques macrophages normaux, de nombreuses cellules rondes, d'éléments conjonctifs hyperplasiés et plus tardivement de vastes corps cellulaires à noyaux disparus ou vacuolaires refoulent ou prennent la place des cavités des sinus.

Les parasites siègent dans ces cellules de la pulpe rouge, en des points qui ont relativement échappé à la sclérose et parfois aussi à l'union des amas lymphoïdes avec la pulpe rouge.

C'est dans le cytoplasme de ces gros éléments nucléés que nous venons de signaler que se logent isolément ou

groupés dans des sortes d'alvéoles les corps de Leishman. Ces cellules, parasitées, sont réunies en amas comme dans le foie, et la parasitation est variable (2 à 3 par cellule). Leur noyau est disparu, réduit ou en dégénérescence vacuolaire.

Ainsi, les parasites ne se trouveraient pas plus dans les cellules, dans l'endothélium vasculaire chez l'homme que dans les polynucléaires, hématies ou lymphocytes.

On aurait pu parfois observer dans la rate des formes de multiplication.

La pulpe blanche. — Les corpuscules de Malpighi sont en général normaux comme nombre et volume. Ils auraient paru, au professeur Mattei, riches en cellules rondes, surtout autour des ramifications vasculaires, mais n'ont jamais présenté l'aspect de centre germinatif et l'activité folliculaire paraît réduite. De plus, la lumière conjonctive péri-corpusculaire signalée plus haut semble s'opposer à la diffusion des lymphocytes vers les cordons de Bilhroth qui sont d'ailleurs peu reconnaissables. Les vaisseaux ont des parois à peu près normales en dehors de la sclérose péri-vasculaire du système corpusculaire.

Le foie. — *Macroscopiquement.* — Il est gros mais moins hypertrophié que la rate. Il est ferme, garde sa forme quand on l'extrait du corps. Il est de couleur jaune et présente parfois à la coupe un aspect marbré, rappelant le foie muscade.

Microscopiquement. — a) *Pour les classiques,* le foie présente une légère infiltration graisseuse et on y rencontrerait des îlots formés par des cellules dégénérées et des lymphocytes contenus eux-mêmes dans un réseau de fibres

conjonctives. Ces îlots sont surtout fréquents au niveau des espaces portes. Les parasites seraient surtout contenus pour Nicolle dans les endothéliums des capillaires et dans les cellules de Kupffer, très souvent dans les cellules des parenchymes.

b) *Les examens de foie de nos Kala-Azar* (obs. n° I et obs. n° IV) ont donné les aspects suivants, qui s'éloignent un peu des caractères communément admis.

Un faible grossissement, le parenchyme a sa disposition normale, les travées restant normales entre des capillaires non congestionnées. Les vaisseaux portes et sus-hépatiques sont vides de sang. Il existe une légère infiltration embryonnaire de certains espaces portes.

A un fort grossissement. — A côté de lobules possédant des cellules normales, il y en a dont les cellules sont le siège d'une dégénérescence donnant par ses vacuoles l'aspect d'une écumoire, mais ne modifiant ni le volume ni les contours de la cellule.

D'autres cellules, moins altérées, ont un cytoplasme grenu et homogène, à vacuoles plus petites et à noyaux normaux.

Les capillaires vides de sang séparent les travées hépatiques. Par places, les espaces inter-cellulaires sont occupés par une cellule probablement d'origine Kupfférienne et qui est souvent parasitée.

Pas de modifications de la veine sus-hépatique, mais au niveau des espaces portes on trouve une légère infiltration embryonnaire par des cellules rondes. Cette infiltration peut évoluer vers la cirrhose (Rogers) et Lagane assimile le Kala-Azar à certains cas de maladie de Banti.

Les endothéliums vasculaires ont peu de tendance à proliférer.

La parasitation serait surtout marquée dans les cellules de l'endothélium vasculaire et les cellules de Kupffer, peut-être dans de grands mononucléaires. Pour les auteurs classiques elle seraient peu accentuée dans les cellules hépatiques.

Le professeur Mattei, au contraire, aurait rencontré de nombreuses cellules hépatiques nettement parasitées. Ces cellules, disposées régulièrement, se réunissent par groupes, véritables nids de cellules parasitées, pouvant aller jusqu'à onze éléments cellulaires par champs (objectif à immersion à 1/12e de Nachet et oculaire 4).

On rencontre tantôt des cellules dont le cytoplasma semble littéralement remplacé par des parasites, tantôt des cellules où l'on peut arriver à compter les leishmania (3 à 4) qui n'en modifient ni l'aspect ni le contour. Chaque groupe de deux ou trois corps de leishmann semble enclos dans une sorte d'aréole rappelant les petites aréoles de la dégénérescence graisseuse.

Le noyau des cellules parasitées est très altérée est présente le plus souvent un aspect de dégénérescence vacuolaire, quelques fois sa place est occupée par une tache claire; ailleurs, il est pycnotique, il peut même finir par disparaître. Le corps des cellules parasitées est le double ou le triple des cellules normales.

Enfin, on rencontre, accolées à des travées hépatiques normales, des cellules volumineuses et de forme allongée, qui ont l'aspect des cellules de Kupffer hyperplasiées et sont gorgées de parasites (cas n° 1).

La parasitation du foie paraît donc frapper le parenchyme et les éléments interstitiels; mais elle semble prédominer au niveau des endothéliums vasculaires où elle paraît active, tandis que la cellule hépatique semble parasitée secondairement d'une façon passive.

Les ganglions *sont également gros,* mais modérément. Les ganglions périphériques sont pris (axillaires, inguinaux, cervicaux), ainsi que les ganglions profonds : mésentériques, du foie, de la rate, trachéo-bronchiques. Trois de nos malades présentaient une adénopathie trachéo-bronchique nette et hors de proportion avec les ganglions périphériques.

Histologiquement. — On trouve une capsule légèrement épaissie. Pas de sclérose de la pulpe, mais des follicules en grand nombre, avec centre germinatif très net et en grande activité.

Il y a hyperplasie notable des follicules clos et des cordons folliculaires, ce qui constitue la modification la plus nette des ganglions. La limitante des gros sinus et leurs vaisseaux sont le siège d'épaississements assez marqués.

La parasitation des ganglions est minime. On en trouve quelquefois dans des cellules endothéliales.

Aussi la ponction ou l'excision des ganglions (Cochran) pour examen histologique sont des moyens peu fidèles et à ne pas utiliser.

La moelle osseuse (os longs et os courts) est toujours molle, rouge, diffluente. Pour Christophers, les parasites sont surtout abondants dans les macrophages, quelquefois rencontrés dans les polynucléaires et dans des myélocytes, mais surtout trouvés dans les cellules endothéliales.

Les reins sont souvent atteints de lésions de néphrite mixte. Les parasites y sont rares. On peut cependant en voir dans les endothéliums des amas glomérulaires et des capillaires des tubuli et aussi dans l'épithélium des tubes, spécialement des anses de Henle.

Pour Jemma, ce fait prouverait l'élimination des parasites par le rein.

Le tube digestif. — On ne note rien du côté de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, ni du grêle, mais le gros intestin est altéré et présente souvent des lésions de catarrhe muqueux et même des ulcérations pouvant perforer la paroi de l'intestin.

Le parasite n'a pu être retrouvé dans le mucus intestinal, mais a été vu dans la paroi des ulcérations (Christophers).

Ces faits ont été invoqués en faveur de la théorie de la pénétration du virus par la voie digestive.

La peau est indemne et les cas de leishmaniose avec lésions cutanées ne semblent pas ressortir aux leishmanioses viscérales.

En effet, Laveran n'a jamais constaté la coïncidence d'accidents cutanés et viscéraux au cours du Kala-Azar infantile. Il n'y a pas identité entre les deux leishmanioses viscérales et cutanées.

Les méninges (m. molles et capillaires des méninges), *les testicules, les surrénales, le thymus, le poumon, les muscles,* les capillaires vasculaires des divers organes ont été trouvés également parasités, sans qu'il existe d'altérations notables de leurs tissus.

Le sang, en dehors des modifications rapportées à l'hématologie du Kala-Azar ne contient que rarement des parasites dans le Kala-Azar infantile. Ceux-ci auraient été exceptionnellement signalés dans les polynucléaires, les grands monos et les hématies du sang circulant (Morin et Pringault).

II. La leishmaniose canine

A l'autopsie des chiens morts de Kala-Azar spontané on ne trouve *rien de caractéristique.*

La rate grosse semble d'aspect normal.

Le foie également, la moelle osseuse est congestionnée.

Les autres organes ne présentent rien de net.

Les parasites sont surtout nombreux dans la rate, où ils sont quelquefois en voie de digestion, et parfois contenus dans des polynucléaires; puis dans le foie où ils se localisent surtout dans la travée hépatique; enfin dans la moelle osseuse. Quel que soit l'organe parasité, les corps de Leishmann sont surtout les plus abondants dans les macrophages et les cellules des endothéliums vasculaires.

Chez le singe et la souris les lésions son identiques.

En résumé, les altérations, déterminées par le Kala-Azar dépendent surtout de l'*accumulation des parasites,* ce qui explique la prédominence des lésions au niveau des organes hématopoiétiques qui sont les plus fortement parasités.

Dans les organes on rencontre surtout les corps de leishman dans les macrophages et les *endothéliums vasculaires* (bien que nous ayons trouvé dans un de nos cas les endothéliums peu parasités et au niveau de certaines cellules des parenchymes, en particulier du parenchyme hépatique qui se trouve parasité plus souvent qu'on ne l'admet généralement.

PROPHYLAXIE

Le traitement prophylactique du Kala-Azar est un des chapitres les plus importants de l'étude de cette maladie.

En effet, étant donné jusqu'à l'heure actuelle l'efficacité relative, malgré des résultats encourageants, du traitement curatif, il vaut mieux prévenir le Kala-Azar qu'avoir à le traiter. De plus, la fréquence sans cesse croissante de la leishmaniose infantile et le nombre des cas observés augmentant constamment sans que la gravité de la maladie diminue nettement, nous semblent souligner, de façon suffisante, l'importance de ce *traitement prophylactique*.

Cette prophylaxie est cependant difficile à réaliser. En effet, nous ne connaissons que d'une façon imparfaite le mode de propagation de la maladie. Aussi les règles prophylactiques à édicter ne peuvent-elles avoir une base absolument solide.

Quoiqu'il en soit, après avoir fait ces restrictions préalables, nous pouvons, nous semble-t-il, en nous basant sur l'étiologie et le mode de contamination déjà décrit, *baser un plan général de prophylaxie*.

Il existe, en effet, nous l'avons vu, deux réservoirs principaux de la leishmaniose en France: le chien et l'homme, tandis que les vecteurs de la maladie seraient les insectes hématophages, la pénétration du parasite se faisant vraisemblablement par la voie digestive.

Aussi pourra-t-on envisager trois ordres de mesures à prendre :

1° Celles visant les réservoirs du virus : homme et chien ;

2° Celles dirigées contre les agents de transmission : les insectes ;

3° Celles tendant à diminuer la pénétration du parasite par le tube digestif.

Mesures contre les réservoirs de la maladie

a) *Le chien semblant porteur de germes* le plus important, c'est surtout contre lui qu'il faudra se munir d'armes préventives :

1° Tout chien suspect sera sequestré. Tout animal malade sera abattu, brûlé, enterré profondément et recouvert de chaux vive.

Dans les localités où l'on aura observé de nombreux cas de Kala-Azar, tous les *chiens errants seront sequestrés* et tous seront abattus. Il ne doit y avoir nulle part de chiens errants, car ce sont les plus dangereux au point de vue de la diffusion du Kala-Azar.

2° Enfin, la promulgation d'un décret (Pringault), *interdisant l'entrée en France de tous les chiens venant des contrées où le Kala-Azar sévit* à l'état endémique, devra être envisagé. Il faudrait aussi prévoir peut-être un impôt rigoureux sur les chiens inutiles, ce qui pourrait contribuer à diminuer le nombre de ceux-ci dans certaines familles.

3° Enfin, il serait bon d'instruire la population *des dangers que peut présenter le contact permanent avec des chiens,* argument à faire valoir contre les nombreuses sociétés plus ou moins protectrices des animaux, alors qu'il serait préférable de ne négliger aucune mesure susceptible

de mettre à l'abri de la leishmaniose les jeunes enfants.

Les résultats indiqués par Basile à Bordanaro semblent favorables puisque le fait de sacrifier tous les chiens de cette localité lui a permis de ne pas observer un seul cas de Kala-Azar l'année suivante.

b) *L'homme est également un réservoir,* moins important, certes, que le chien, mais contre lequel il faut se garder. Aussi pourra-t-on:

1° Empêcher l'émigration des sujets des régions infectées vers les régions restées vierges de Kala-Azar, sujets trop nombreux actuellement et responsables sans doute de la diffusion de la maladie.

2° *Sans réaliser un isolement véritable des sujets atteints,* tâcher de réduire leurs déplacements, de façon à diminuer les chances de diffusion de la maladie.

3° Signaler à l'attention des médecins, qui les ignorent trop, les cas de leishmaniose infantile et dire que, même dans nos climats, contrairement à ce que écrivait récemment encore Marfan, une grosse rate peut et doit faire penser à la leishmaniose.

Mesures contre les agents transmetteurs: les insectes

Quelque soit le rôle accordé à chacun d'eux, on pourra prescrire:

1° *La désinfection des locaux,* objets et meubles ayant été en contact avec des individus infectés.

2° *Se mettre à l'abri des punaises, puces et autres parasites,* en se conformant aux règles de l'hygiène individuelle et sociale: propreté corporelle absolue, éviter l'entassement dans les demeures, habitations bien entretenues.

3° *Sacrifier tous les animaux* (surtout chiens) infectés ou non, porteurs de puces.

Mesures contre la pénétration par la voie digestive

Edicter :

1° La désinfection des selles, salive, mucus intestinal.

2° Se méfier des eaux de boisson impures et de certains aliments (légumes, etc..), qui ont pu être souillés par les déjections d'insectes de l'homme ou du chien.

3° Traiter toutes les affection digestives pouvant servir de porte d'entrée; faire laver les mains aux enfants et les empêcher de les porter à la bouche.

Ainsi toutes les mesures consistent à *tuer le germe* chez le chien ou l'homme, et ici peut apparaître le rôle du traitement curatif, et ensuite à *empêcher la transmission:* détruire les insectes et protéger la voie digestive.

Quoique il en soit, il faudra que les pouvoirs publics s'intéressent à la question, en mettant les crédits voulus à la disposition des chercheurs, de façon à apporter au problème de la propagation du Kala-Azar infantile une solution satisfaisante, base d'une prophylaxie efficace.

TRAITEMENT

Le Kala-Azar a été l'objet de nombreuses tentatives thérapeutiques. Elles ont eu des fortunes diverses et la plupart d'entr'elles ont fournis des résultats inconstants et parfois décevants.

Nous passerons rapidement en revue les diverses médications utilisées contre le Kala-Azar et nous insisterons particulièrement sur les résultats fournis par les derniers venus de cette thérapeutique: les sels d'antimoine.

I. Les traitements anciens ou abandonnés

a) *La quinine* (Price et Rogers) serait sans action sur le Kala-Azar (Nicolle). In vitro Iuspa aurait constaté l'efficacité de certains composés quiniques sur les cultures de leishmania. Donovani, mais il convient de faire remarquer la fragilité naturelle de ces cultures.

b) *Les arsenicaux*, surtout leurs composés organiques, ont été essayés. On a utilisé successivement:

L'atoxyl, qui aurait donné un succès d'ailleurs discutable à Manson et des résultats négatifs à Nicolle et à Mackie.

L'arsénobenzol et ses dérivés aurait eu une action efficace sur le Kala-Azar spontané du chien qui peut, d'ail-

leurs, guérir spontanément, ce qui rend douteux les résultats obtenus (Nicolle). Chez l'enfant, bien que plus efficace que l'atoxyl, ses résultats ne sont pas bien probants (Conor, Archibald). Nous devons cependant signaler les résultats fournis par notre dernier cas (obs. v). Notre malade qui, malgré le traitement stibié, avait conservé un état général médiocre, fut traité par le 914 (6 injections de 0,30 à 0,50°), sa température aussi était demeurée irrégulière; il eut, à la suite de cette thérapeutique, un abaissement durable de la température, avec diminution du volume de la rate et relèvement de l'état général. Il semblerait donc que dans quelques cas le 914 pourrait avoir une action efficace quasi-spécifique.

L'hectine (Conseil) aurait de meilleurs effets mais inconstants. Nicolle et Laveran ont eu un cas de guérison (1913).

Les cacodylates, améliorant le sujet, ne l'ont pas guéri complètement (Jemma).

En somme, si les arsenicaux semblent, comme ailleurs, avoir une action nette sur l'état général des sujets, ils ne paraissent jamais constituer une médication spécifique.

c) *Les mercuriaux* ont été employés sans résultats favorables: l'iodure de mercure (Donovani), le sublimé intraveineux ou intra-musculaire (Cortesi), le mercure colloïdal n'ont rien donné.

d) *La fuchsine,* injectée trois fois par jour, en solution aqueuse, à 20 0/0 (Donovani), n'a aucune action sur le Kala-Azar.

e) *Les alcalins* (Rogers), ingérés ou injectés dans les veines, combinés ou non aux autres moyens, capables d'exalter la leucocytose chez les malades atteints de Leishmania (vaccin antistaphylo, extrait de rate ou de moelle osseuse, injections de thérébentine) ont été employés sans succès.

f) *La roentgenthérapie,* associée ou non aux arsenicaux (Jemma), n'a rien donné non plus.

g) *La splénectomie,* proposée du fait qu'elle avait été favorable dans certains cas de maladie de Banti (Alvarès, Makkas), s'est montrée inefficace chez le chien (Nicolle et Comte), a donné chez l'homme des résultats nettement désastreux ou insuffisamment démonstratifs. Aussi Laveran et Nicole s'élèvent-ils contre cette méthode pratiquement dangereuse et qui, théoriquement, ne pouvait qu'être défavorable, le Kala-Azar étant une affection générale et non purement splénique.

h) *Les vaccins spécifiques* ont été mis à l'essai. On pensait faire apparaître chez les malades des anticorps plus abondants en leur injectant sous la peau des cultures mortes de leishmania Donovani, tuées à 55° (Cristina, 1911) ou des nucléo-protéides extraites de ces cultures. Les résultats obtenus, malgré l'apparition d'anticorps dans le sang, ont été nuls et l'évolution de la maladie n'a pas été modifiée. Aussi, en 1913, Laveran et Nicole concluaient qu'il n'existait pas de traitement efficace de la leishmania viscérale.

2° Les sels d'antimoine

Fort heureusement les plus récents parmi les traitements employés semblent actuellement, sinon constituer une véritable médication spécifique, du moins être une méthode plus efficace et plus constante dans ses effets que les précédentes.

L'émétique de potasse, ou tartre stibié, a été utilisé en injections intra-veineuses, intra-musculaires, ou même par la voie buccale.

1) *Les doses. — Par la voie buccale,* peu employée, Cas-

tellani, préconise la solution de tartre stibié, contenant du bicarbonate de soude, de la glycérine et de l'eau chloroformée.

Pour les injections intra-veineuses, on emploie les solutions d'émétique, à 2 0§0. On injecte d'abord 2 centimètres cubes, puis on augmente progressivement jusqu'à 10 centimètres cubes, en faisant des injections tous les deux jours. Ces doses, prescrites pour l'adulte, peuvent être également employées pour les enfants en diminuant quelques fois la dose initiale, de façon à tâter la susceptibilité et la résistance du malade. Ces injections intra-veineuses ont été associées par Muir aux injections intra-musculaires de térébenthine.

Pour les injections intra-musculaires, on utilise, et nous avons surtout employé la solution de Castellani:

Tartre stibié.....	1	gramme
Glycérine	30	—
Solution phéniquée à 2 0/0.....	40	—

Avec ou sans 5 centigrammes de bicarbonate de soude, avec laquelle on pratique une série de 10 piqûres, en faisant tous les jours une injection de un demi à un centimètre cube.

2) *Les inconvénients* que présente l'emploi des sels de stibié sont divers:

Ils se rapportent d'abord à leur difficulté de préparation et surtout de stérilisation, la filtration devant être opérée à froid.

Ensuite, soit en injections intra-musculaires où les piqûres sont très douloureuses, soit en injections intra-veineuses, où le reflux de liquide dans le tissu cellulaire sous-cutané peut être suivi d'escarres et de nécroses dangereuses, les sels d'antimoine sont d'un emploi assez ennuyeux,

De plus, chez les jeunes enfants pusillanimes et dont les veines sont très fines, il est parfois impossible d'arriver à ponctionner correctement les vaisseaux.

Au point de vue général, on observe surtout après les intra-veineuses une saveur métallique, de l'anorexie, un malaise abdominal net. Quelques fois de la toux, des vomissements et notamment des phénomènes brutaux de collapsus et d'hypotension, nécessitant quelquefois des injections préalables de caféine, destinées à amoindrir ces effets déprimants du tartre stibié. Enfin, on a signalé (Caronia) un pouvoir hémolysant assez net des sels d'antimoine.

Récemment, Jemma a rappelé les faits de *stibio-intolérance* et de *stibio-résistance,* et montre que certains enfants guérissent avec quatre à huit injections à peine, alors que quarante ou cinquante sont nécessaires pour d'autres.

3) *Les avantages retirés* cependant de cette médication paraissent assez importants pour qu'elle puisse être conservée. Les résultats signalés par Castellani, Cristina et Caronia, Rogers, sembleraient favorables. Ils indiquent après le traitement antimonié une disparition de la température ou tout au moins l'espacement de plus en plus net des périodes fébriles, avec chute progressive à la normale, l'augmentation de poids des malades, la réapparition de la formule sanguine normale, la disparition des parasites de la rate et une certaine diminution de volume de cet organe, tous signes qui, nous l'avons vu, sont symptômatiques de la guérison.

Pour Jemma, le tartre stibié intra-veineux serait le spécifique absolu du Kala-Azar et constituerait le seul traitement à préconiser.

Quant aux résultats constatés dans nos observations, ils ne se rapportent qu'à un seul malade traité par les injections d'émétique de K. et décédé après dix injections, sans qu'au point de vue local ou général on ait pu constater des modifications notables et favorables à aucun moment du traitement.

Etant donnés, d'une part, les effets brutaux des injections intra-veineuses d'émétique de K.; d'autre part les phénomènes douloureux dus aux injections intra-musculaires de la solution de Castellani, nous pensons que l'utilisation du tartre stibié n'est qu'un pis aller à défaut de stybil et surtout de stybénil, dont nous allons envisager l'emploi.

A signaler, cependant, que, conformément aux faits cités par Muir, l'apparition d'abcès au cours du traitement par la solution de Castellani, nous a paru coïncider avec une amélioration de l'état général et local des malades, peut-être en rapport avec l'exaltation de la polynucléose sanguine.

Ce fait nous ferait donc donner la préférence aux injections intra-musculaires de Castellani sur les injections intra-veineuses de tartre stibié.

L'ANTIMOINE MÉTALLIQUE restant plus longtemps dans l'organisme, aurait donné de bons résultats à Brahachari Bahadur, qui n'aurait pu d'ailleurs arriver à préparer une solution colloïdale d'antimoine. Quant aux onctions avec une pommade à l'antimoine métallique (Rogers), nous ne pensons pas qu'elles puissent constituer une médication très active.

L'ÉMÉTIQUE DE SOUDE ou stybil a été utilisé en solution à 2, ou 4 0/0, par voie intra-veineuse, surtout en série de 12 à 15 injections, à doses progressives, pouvant aller jusqu'à 8 et 10 centigrammes.

Mais l'émétique de soude parut avoir le même effet dépressif que l'émétique de K. chez nos trois malades, auxquels il fut injecté. L'emploi de ce médicament n'a été dans nos cas suivi de la guérison du sujet qu'une seule fois. Ainsi le stibyl nous paraît-il présenter les mêmes inconvénients et à peu près les mêmes avantages que l'émétique de K. et son emploi ne nous semble pas devoir être plus étendu.

Le stibényl est utilisé en injections *intra-musculaires* de 5 à 20 centigrammes, de préférence à doses progressives. On fait tous les jours ou tous les deux jours une injection jusqu'à ce qu'on arrive à 10 environ, et l'on reprend une nouvelle série après un repos plus ou moins long.

Des cas de guérison clinique et complète ont été signalés par Klippel et Monier-Vinard.

Nous n'avons pu nous procurer ce médicament, de fabrication anglaise, et qui ne se rencontre pas facilement dans le commerce.

Aussi nous bornerons-nous à signaler, d'une part, contrairement aux résultats fournis par les autres sels d'antimoine, la constance des effets de cette médication et surtout sa facilité d'utilisation, la voie intra-musculaire semblant chez l'enfant la plus facile et moins dangereuse.

3° Les médications adjuvantes

En plus du *traitement quinique*, de mise dans les cas de paludisme associé, il faudra prescrire :

Le repos complet ou presque complet, surtout dans les périodes fébriles.

L'hygiène sera normale et devra éviter le surmenage et surtout le refroidissement, cause de pas mal de bronchopneumonies terminales.

L'alimentation sera saine et reconstituante.

Les toniques généraux devront être employés de façon constante (quinquina, kola, strychnine), mais on aura surtout recours, en les faisant alterner, à la médication arsenicale et ferrique. Afin de réveiller les fonctions hématopoiétique de la rate et de la moelle osseuse, on pourra associer l'extrait splénique ou de moelle osseuse au traitement stibié.

Enfin, étant donné les modifications favorables observées sous l'influence de certaines affections intercurrentes ou de suppuration locales survenues au cours du traitement par les injections intra-musculaires de la solution de Castellani, on a eu l'idée d'associer l'*abcès* de fixation au traitement spécifique. Cette méthode est encore à l'étude et nous ne possédons pas encore de documents à cet égard.

En résumé. — En présence d'un Kala-Azar confirmé par la ponction de la rate on a, malgré les quelques inconvénients pouvant en résulter, le devoir d'essayer: *rapidement le traitement spécifique* ou para-spécifique de la leishmaniose infantile, c'est-à-dire par les sels d'antimoine. On emploiera de préférence le stibényl. Si l'on est dans l'impossibilité de s'en procurer, on pourra hésiter entre l'emploi du stibyl intra-veineux ou de la solution de Castellani en injections intra-musculaires. Nous donnerons la préférence à cette dernière.

Ces injections, dont la posologie a été indiquée plus haut, seront faites par séries de dix à douze, espacées d'un mois environ et seront continuées pendant deux à trois mois, après la chute de la température et surtout jusqu'à la disparition des parasites de la rate.

La médication adjuvante ne sera jamais oubliée et l'on

fera alterner le fer et l'arsenic surtout, sous forme de novarsénobenzol intra-veineux. Avec une thérapeutique ordonnée ainsi, si l'on a à faire à des sujets dont la contamination n'est pas trop lointaine, à évolution pas trop avancée et à résistance suffisante, on pourra espérer obtenir quelques cas de guérison clinique et parasitologique.

Un seul de nos malades, jusqu'à présent, s'est trouvé cliniquement guéri.

Nous pensons que la précocité du traitement a, ici, joué un rôle prépondérant et peut expliquer l'évolution favorable présentée par cet enfant.

CONCLUSIONS

I. — Le Kala-Azar, tel la dysenterie ou le paludisme, tend à devenir une *maladie autochtone.*

II. — Son DIAGNOSTIC clinique peut être fait avec de grandes probabilités, mais doit toujours être vérifié par la *ponction de la rate,* pratiquée avec une aiguille fine et neuve, manœuvre inoffensive et donnant seule la certitude du diagnostic.

Cliniquement, le Kala-Azar se révèle par des signes identiques au Kala-Azar tunisien : anémie, fièvre irrégulière, amaigrissement, hyper-slénomégalie, gros foie, hypertrophie des ganglions, avec souvent adénopathie trachéobronchique.

Il évolue souvent vers la mort et *doit être distingué* : du paludisme infantile, de la bacillose péritonéale, de la leucémie myéloïde, de la syphilis splénique, des anémies pseudo-leucémiques.

III. — Il est DU au leishmania Donovani. Celui-ci détermine des LÉSIONS variables, suivant les les auteurs, mais qui nous ont paru réaliser des types de sclérose, surtout marquée au niveau des organes hématopoiétiques. *La parasitation* des organes est dominante pour les classiques au niveau des endothélium vasculaires, fréquente dans

nos cas dans les cellules des parenchymes et en particulier le parenchyme hépatique.

IV. — Le TRAITEMENT CURATIF, qui tend à devenir spécifique, trouve sa meilleure arme dans *les sels d'antimoine* (émétique ou stybenil), puis dans le 914 et les abcès de fixation. Il doit être associé au traitement tonique adjuvant. Son efficacité dépend de la précocité de sa mise en œuvre.

V. — Le KALA-AZAR, maladie des jeunes enfants, du sexe masculin, des classes pauvres, semble d'origine canine, paraît se transmettre par les insectes hématophages et pénétrer dans l'organisme par la voie digestive.

La *prophylaxie* doit atteindre surtout le chien, en détruisant les chiens errants ou malades; l'homme en traitant les individus infectés et en interdisant l'accès du sol français aux divers émigrants syriens ou autres. Elle tendra à faire disparaître, enfin, les insectes hématophages.

VI. — Le *Pronostic* du Kala-Azar malgré le traitement stibié est *très grave*, sinon fatalement mortel.

Le Kala-Azar constitue à l'heure actuelle, dans la région méditerranéenne, un véritable *danger social*.

BIBLIOGRAPHIE

Jusqu'en 1917, consulter :

Nicolle. — Le Kala-Azar infantile, *Annales de l'Institut Pasteur,* 1909, n° v et ix.

Grall et Clarac. — *Traité pratique de pathologie exotique,* tome ii (Lebœuf), 1911.

Laveran. — *Leishmanioses,* Masson et Cie, 1917.

Pringault. — Recherches sur la leishmaniose canine, *thèse de Montpellier,* 1917.

Tous ouvrages dans lesquels la bibliographie, jusqu'en 1917, est complète, aussi bien quant aux ouvrages français qu'étrangers.

Année 1917

Abate. — Contributo alla ématologia dell Kala-Azar infantile, 68-79. Malaria est, Roma, 1917, viii.

— Il Kala-Azar infantile à Catania. Malaria est, Roma, 1917, viii, 57-68.

Brahmachari. — Upendranoth, Kala-Azar, its treatments. London, 1917. Butter Worth, 132, p. 8.

Brodie (F.) et Yorke (W). — A case of Kala-Azar in the méditerran expeditionary. J. Roy, army med. corps. Lond., 1917, xxviii, 91-97.

Gabbi (V.). — Sulla unicita etiologica delle varie leishmaniosi. Malaria est, Roma, 1917, viii, 10-20.

Irugeas. — Un caso di Kala-Azar infantile pediatria Espagn. Madrid, 1917, in-36-39.

Jakson. — A case of Kala-Azar treated by intra-venous injections of tartric emetic à St-Georges Hospital Bombay. *Indian Medic. Gaz.*, Calcutta, 1916, 459.

Khareni-Marinucci (R.). — Influenza dell antimonio sulla curva febrile nella leishmaniosi interna. Pediatria, Napoli, 1916, 2 s. xxiv, 717-727.

Longo. — Sopra alcuni casi di Kala-Azar infantile tratatti col tartro stibiato. Pediatria, Napoli, 1917.

Maggiore (S.) et Lindoni (M.). — Sulla presenza di leucotossine circolante nel sero di sangue, di infirmi, di leishmaniosi interna. Pediatria, Napoli, 1917, 2 s. xxv 61-68.

Platane. — Sull primo casa autoctona di leishmaniosa interna in Cirenaïca. Patologica Genova, 1916. 17 ex., 181-193.

Sergent (Ed.) et de Mouzon. — IV^e^ observation algérienne de Kala-Azar, *Annales de l'Institut Pasteur*, 694-696.

Tones. — Un caso de leishmaniose. Bragehmed. Rio-de-Jan., 1916, xxx, 389.

Année 1918

Bahadur. — On the presence of an easily precipitable anti complementary globulins sike substance inhuman serum and its importance in the diagnostic of Kala-Azar. *Indian Med. Gaz.*, Calcutta, 1917, 429-451.

Bouillez. — Recherches expérimentales sur la leishmaniose tropicale. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique.* Paris, 1917, 64-66-86.

Escomel. — Leishmanioses. Conférences de la Soc. suramér., Buénos-Aires, 1917, 243-309. Also. *Cron. Med. di Lina,* 1917, xxxiv, 334.

Jemma. — Breve note storica sulla introduzione dell antimonie nella terrapia della leish. interna. *Policlin.,* Roma, 1917, xxiv, 1457-1461.

— Also. *Reforma medica* Napoli., 1917, xxxiii, 1007-1009.

Jemma. — Courte notice historique sur l'emploi de l'antimoine dans la leish. interne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* Paris, 1917, x, 762-769.

Kenedy (J.-C.). — Six cases of Kala-Azar. Their treatments with intravenous injections of the tartrate emetic. Notes on the epidemiology. J. Roy. Army med. Corp., London, 1918.

Korns (J.H.). — Antimony in Kala-Azar. *Cina Med. Gaz.,* Shangaï, 1918, xxxii, 202.

Labbé, Targheta et Ameuille. — Le Kala-Azar infantile en France. *Bulletin de l'Académie de Médecine.* Paris, 1918, 3 s. lxxix, 288-290.

— Infantile Kala-Azar in France. Brit. J. Child Dix, London, 1918, xv, 120,122.

Laveran. — Au sujet de l'évolution de l'infection expérimentale des petits rongeurs, par la leish. tropica. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* Paris, 1917, x, 110-113.

Marty. — Crow-brow et Leish. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique de Paris,* 1917, x, 806-811.

Mine. — The experimental transmission to laboratory animal of the Kala-Azar. Sei Kwoi *M. J.,* Tokio, 1917, xxvi, 108.

Nattan-Larrier. — Les cirrhoses hépatiques dus au Kala-Azar. *Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris,* 1918, 30 cxxix, 402.

Nicolle. — Chronique du Kala-Azar en Tunisie. *Annales de l'Institut Pasteur,* 715-719.

Talbot et Lyon. — Kala-Azar in a child (the first american case). Amer. *J. Dis. Child Chicago,* 1918, xvi, 154-160.

Talbot. — Fb. A case of Kala-Azar. *Arch. Pediatria ny,* 1918, xxiv, 359.

Année 1919

Acton (H.-W). — A study of the distribution of Bagdad boils on the body made with awiev to discover the transmitting agent. *Indian J. M. Research,* Calcultta, 1918,1919, xi, 262-264.

Bétances (M.). — Granules de Leish. et spirochetes. Compte rendu de la Société de Biologie, Paris, 1918, lxxxi, 712.

Bonne (C.). — Bosch. Janes dessari naamsche hui Leish. Nederl. Tri. ds chr. V. Genuik Amst. 1919, 802-811.

Elwes (F.). — Kala-Azar. *Indian M. Gaz.,* Calcutta, 1912, lii, 349.

Escomel. — Leishmanioses. *Cron. M. Lima.,* 1918, xxxv, 76,-198.

Fernandez (Martinez). — Un interessante caso di Kala-Azar infantile. *Rev. de me. et de cirurg. pratiq.* Madrid, 1916, xiii, 242-246.

Giaeffi (M.). — Ein foll von Leish. Kala-Azar Munchen Med., 1918, cxv, 1910.

Hamill. — Intravenous injections of antimonium tartaratum in Kala-Azar. *British Med. Gaz., London,* 1918 ii, 28.

Irugeas (E). — Un caso di Kala-Azar infantile. Ibid, 1917, xiv, 62-64.

Johnstone (E.). — A study of the blood echanges in Kala-Azar after splenectomy (with incidental reference to the therapeutic value of the operation). *China Med. Gaz.*, Shangaï, 1918, xxxii, 505-513.

Kaller (M.-C.). — Kala-Azar. Wien. klins wchnschr, 1918, xxxi, 141.

Kuenem (W.-A.). — Boschy aws de Lurinaamsche huildleishmaniose. Nederl tudschr genek. Amst. 1919, ii, 776-783.

Labbé (M.), Targheta *et* Ameuille. — Le Kala-Azar infantile en France. *Le Nourisson,* Paris, 1918, x, 205-216.

Laveran. — Sur les Leish expérimentales et en particulier sur les leish. canine chez la souris blanche. *Bulletin de la Société de Pathologique exotique,* Paris, 1918, xi, 205-216.

— Infection du Loir par la Leish. tropica et par l'agent de la leish. naturelle du chien. Ibid, 445-448.

Ledingham. — Kala-Azar in Mesopotamia. *Arch. M. Soc.,* London, 1919, ii, 88.

Low. — Intravenous injections of antimonium tartarum in Kala-Azar. *British M. J.,* London, 1919, 702-704.

Mayer (M.) et Reinhard (P.). — Zwei folle von Kala-Azar bei deutshen aus Nordafrika bzw kleinasceri. *Deutsche Med. wchnschr.,* Leipz. et Berlin, 1918, xliv, 150-152.

M.-R. — Les leishmaniose: Kala-Azar et bouton d'Orient et les Leish. américaines. *Nature,* Paris, 1918, xlvi, 150, 152.

Obsen. — Soralogesche untersuehungen bei zwei fallenn non Kala-Azar. *Archi. f. schiffs a troppen agg.* Leipz., 1918, xxii, 81-89.

Pastore (D.-R.). — Chemotherapia nella Leish. interna. *Pediatria,* Napoli, 1919, xxvii, 96-167.

Rogrs. — Colloid antimony sulphide intravenously in Kala-Azar with a note on antimony oxyde orally. Lancet, London, 1919 (505).

Simon. — Les Leishmanioses. *Journal de médecine et de chirurgie pratique,* Paris, 1917, lxxxviii, 913-925.

Talbot (F.-B.) et Lyon. — Kala-Azar on a child (The first american case). *Tr. Amer. Pediatria Société de* Chicago, xxx, 294-301.

Année 1920

Balfour. — Kala-Azar in Mesopotamia. *British M. S.,* London, 1920, il, 355.

Fernandez-Martinez (F.). — Trattamento deil-los Leish. Parasitarias. *Med. Itera* Madrid, 1919, vi, 104-106.

Garcia Vilar. — El Kala-Azar infantil en la provincia di Castellar. *Arch. di card. y hematol.,* Madrid, 1920, i 253-257.

Hanet (J.). — Contribution à l'étude des lésions des organes dans la Leish. canine expérimentale chez le chien et la souris. *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique,* Bruxelles, 1919, C. S. xxix, 1541-1567. Rapport de Firket, 1495-1497.

Lesle. — Kala-Azar. *Canada M. Association J.,* Toronto, 1920, x, 724-728.

Low (G.-C.). — Kala-Azar in Mesopotamia and its incubation period. *British M. S.,* London, iii, 758.

Spagniolio. — La cura del Kala-Azar infantile con in preparati di antimonio. *Giorn. dit Clin. Med.,* Parmo, 1920, I 182-186.

Année 1921

Brahadur. — (Vn. et. auth. nn.) A preleminary note on the globulin, Albumin and chlolesterol content of the blood in Kala-Azar. *Indian J. M., Calcutta,* 1920, 281.

— The treatment of Kala-Azar with some new antimonial preparation. *Indian Med. Gaz.,* Calcutta, 1921, LVI, 166.

Carnot et Silibert. — Un cas de Kala-Azar d'origine macédonienne, survenu chez un adulte et observé à Paris. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 1921, XLV, 1039-1046.

Carnatta. — Leishmaniosi interni. *Pensiero med. di Milano,* 1921, XI, 333,543.

Christopherson (J.-B. — Further notes on the intra veinous injectio of antimony tartrate; leucoderma and skin complication administration of large doses. *Lancet,* London, 1921, 522-523.

Donogh. — Some remarks on the developement of the leishman Donovani bodies. *J. Trop. Med.,* London, 1921, XXIV, BB-BP. — Also. Proc. Roy. Soc. Med., London, 1920-1921, XIV et Soc. Dermat., 5559.

— Some remark° on the developpement of the leishman Donovani bodies. *British J. Der.,* London, 1921, XXXIII, 182, 188, 2 pl.

Elices (F.) — Antimony in Kala-Azar. *British M. S.,* London, 1920, II, 610.

Fati et Janarone. — Contributa statistica clinica alla terrapia specifica della leish. interna. *Pediatria Napoli,* 1921, XXIX, 145, 155.

Franco (E.). — Hémohistioblastes et leurs dérivés lymphocitiques dans la rate et dans le sang circulant d'enfants infectés de leishmaniose. Compte rendu de la Société de Biologie de Paris, 1920, lxxx, iii, 1187-1189.

— Les leishmanioses au Portugal. Distribution topographique de la leishmaniose infantile. Ibid., 1189.

Gatt. — T. E. H. Acase of splenic anemia in a child due to leishmania infantil. *J. Roy. Army Med. Corps.* London, 1921, xxxviii, 142.

Janarone (N.). — Cronaca dello leishmaniosi infantile a Napoli et dintorni. *Pediatia Napoli,* 1920, xx, 716-723.

Klippel et Monier-Vinard. — Un cas de Kala-Azar d'origine marocaine. *Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux,* 1921, 3 s. xlv, 1037.

Knowls (R.). — A study of Kala-Azar. An interessant report on the Kala-Azar work from, 1917 to 1919 at the King Edwards, vii. *Memorial Institute Mullony with three parts. Indian J. Med. Research.,* Calcutta, 1920-1921, vili 140-209, 10 pl.

Labbé et Ameuille. — Le Kala-Azar infantile en France. *Le Nourrisson,* Paris, 1920, viii, 209-216.

Laveran. — La leishmaniose canine chez la souris. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* Paris, 1920, xiii, 680-687.

Lemanski. — Kala-Azar et bouton d'Orient. *Monde Médical, Paris,* 1920, xxix, 363-370.

Manson Bahr. — Intra veinous injections of Stibenyl in Kala-Azar. *Lancet,* London, 1921, i, 991.

Mazzoni (L.). — Ricerche hematologiche in bambini leishmaniatacci doppo l'innezione di adrenalino. *Pediatria Napoli,* 1921, xxix, 347-359.

Ray. — Hemolytic test in Kala-Azar. *Indian M. Gaz.*, Calcutta, 191, xxiv, 77-79.

Année 1922

Arriola Moreno. — Leishmaniosis. Etiologia frecuenzia, formas clinicas. *Semana Medicala*, Buesnos-Aires, 1922, xxix, 144-148.

Bahadur. — (Vn) The traitement of Kala-Azar vith some new antimonial preparation. *J. Trop. Med.*, London, 1921, xxiv, 213-215.

Beaurepaire et Arrago. — Se H. Transmissio da Leish. no brazil pelos phlebotomas intermedius. *Brazil Med.* Rio-de-Janeiro, 1922, xxxvi, 129.

Campana y Cassi. — Le Kala-Azar infantile en Espagne. Société de Médecine et d'hygiène tropicale, 1er juin 1922.

Christopherson (J.-B. — Certain blue bodies seen in leishmaniosis. *Lancet*, London, 1922, v, 324.

Fax (Egr) et Mackie (Ep.). — The formol-gel test in Kala-Azar. *Indian Med. Gaz.*, Calcutta, 1921, lvi, 374.

Franco (E.). — Sulle leishmaniosi *Med. Ital.*, Milano, 1922, iii, 95-98.

Jemma. — Cultura dei parasiti di Leishmann dal sangue periferica e cotti viabilita diversi in terrenni con sangue umano. *Patologica.* Genova, 1922, xiv, 70-73.

Klippel et Monier-Vinard. — Premier cas de Kala-Azar d'origine marocaine. Guérison par le Stibenyl. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1922, 3 s., xlvi, 76-85.

Legroux (R.) et Gemines. — Facteur de croissance dans les cultures de leishmania Donovani. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 1921, xxiii, 1423-1425.

Luridania et Marciales. — Il primo caso di Kala-Azar viscerale in Sardaigna. — *Folia Med.*, Napoli, 1921, VIII, 625-629.

Malardi. — Il ricombio del antimonio nella leishmania interna. *Pediatria*, 1921, XXIX, 878-885.

— Degenerazione cistica della spilza nel corso della leishmaniosa interna. *Ibid.*, 934-937.

Milio. — Sulla diffusione dello leishmaniosa interna a Messina e a dintorni. *Pediatria*, Napoli, 1921, XXIX, 1109-1119.

Napier (L.-E.). — Kala-Azar notes on the diagnosis and on the treatment. *Indian Med. Gaz.*, Calcutta, 1921, LVI, 401-404.

— Treatment by injections intra musc. of sodium antimony tartrat. *Ibid.*, 1922, LVII, 10-16.

— A new test of Kala-Azar. *Indian Med. Gaz.* Calcutta, 1921, LVI, 338.

Nicolle (C.). — Chronique du Kala-Azar en Tunisie. *Annales de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord.* Alger et Tunis, 1921, I, 23-39.

d'Œlsnitz Balestre (P.-L) et Daumas. — Un nouveau cas de Kala-Azar infantile en France. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XXX, LXIV, 550-553.

Renaut (Jules), Monier-Vinard, Gendron. — Kala-Azar infantile d'origine française; guérison par le stibenyl. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1er décembre 1922.

Remlinger. — Un cas de Kala-Azar infantile observé au Maroc. *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord.* Alger, Tunis, 1921, I, 140, 4 pl.

Sia (Rhp). — Ray's hemolytic test in Kala-Azar. *China Med. J. Shanghaï*, 1921, V, 397-399.

Sotgia (G. M.). — Leishmaniosi canina in Sardaigna. *It. Gaz. Med.*, Genova, 1921, xiv, 308-310.

Année 1923

Bizard et Terrien. — Un cas de leishmaniose interne, contractée chez un adulte en France. *Journal de Pathologie exotique*, 1923, n° 2, 189.

Hartmann Keppel. — Appendicite et leishmania. *Presse Médicale* n° 25, 28 mars 1923.

Nicolle et Anderson. — Comment conserver le virus de leishmania dans les laboratoires sur des chiens. *Journal de Pathologie exotique*, 1923, n° 3, 170.

D'Astros, P. Giraud et J. Raybaud. — Un cas de Kala-Azar infantile autochtone. Soc. de Médecine et d'hygiène coloniale de Marseille, 11 juillet 1923. (Comptes rendus).

— Quatre cas autochtones de Kala-Azar infantile observés dans Marseille. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1923, n° 31.

Jemma. — Leishmaniosis infantum. Berlin, 1923. Brochure de 54 pages. Springer, éditeur.

Jemma (P.). — Considérations sur le diagnostic et la thérapeutique de la leishmaniose infantile. *La Pediatria*, Naples, xxxi, journal du 12 juin 1923.

Nicolle et Ch. Anderson. — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. Arch. de l'Institut Pasteur, 1923, n° 23, p. 168.

— *Nouveau traité de Médecine* (Teissier, 1 vol.), tome v, Le Kala-Azar, Nicolle.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la thèse ayant pour titre: *Contribution à l'Etude du Kala-Azar infantile autochtone.*

Par M. Joseph Zuccarelli.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 9 octobre 1923.

Le Professeur,
VIRES.

Vu :

Montpellier, le 30 octobre 1923.

Le Doyen,
EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 30 octobre 1923.

Le Recteur.
Jules COULET.